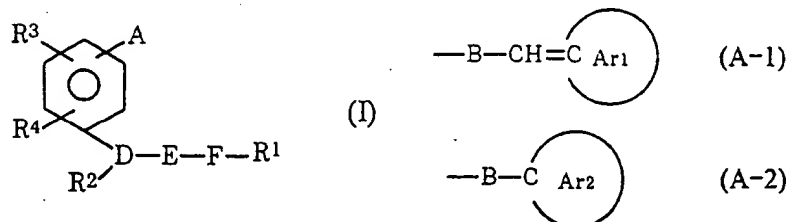




<p>(51) 国際特許分類7 C07D 261/12, 263/44, 271/06, 271/10, 417/12, 413/12, 401/12, 249/12, 277/34, 277/36, 285/08, A61K 31/421, 31/42, 31/4245, 31/4439, 31/427, 31/4196, 31/426, 31/433, A61P 9/10, 3/06</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/35889</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月22日(22.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06966</p> <p>(22) 国際出願日 1999年12月10日(10.12.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/352892 1998年12月11日(11.12.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石原貞夫(ISHIHARA, Sadao)[JP/JP] 藤田 岳(FUJITA, Takashi)[JP/JP] 蔵田等司(KURATA, Hitoshi)[JP/JP] 古浜孝文(KOHAMA, Takafumi)[JP/JP] 河野圭太(KONO, Keita)[JP/JP] 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.) 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: SUBSTITUTED BENZYLAMINES</p> <p>(54)発明の名称 置換ベンジルアミン類</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="margin-left: 20px;"> <p> <math display="block">\text{---B---CH=C} \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{Ar1} \end{array} \quad (\text{A-1})</math> <math display="block">\text{---B---C} \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{Ar2} \end{array} \quad (\text{A-2})</math> </p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) having an excellent effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter, pharmacologically acceptable salts thereof, and esters and other derivatives of the same. In said formulas R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent each C<sub>6-10</sub> aryl; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each hydrogen; A represents a group having (A-1) or (A-2) (wherein B represents a single bond or C<sub>1-6</sub> alkylene; and the rings Ar<sub>1</sub> and Ar<sub>2</sub> represent each a heterocycle having one or two oxo or thioxo substituents); D represents a group having CH; E represents a group having -NH-; and F represents C<sub>1-6</sub> alkylene.</p>		

本発明は、優れた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を有する、下記一般式 (I) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体に関する。



[上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は、 $C_6-C_{10}$ アリール基； $R^3$ 、 $R^4$ は、水素原子；Aは、上記式 (A-1) 又は (A-2) (式中、Bは、単結合、 $C_1-C_6$ アルキレン基；環  $Ar_1$ 、 $Ar_2$ は、オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された複素環基；) を有する基；Dは、CHを有する基；Eは、 $-NH-$ を有する基；Fは、 $C_1-C_6$ アルキレン基；]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SR スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	ML モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YC ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## 置換ベンジルアミン類

## 【技術分野】

本発明は、優れた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体、それらを有効成分として含有する医薬組成物、医薬組成物を製造するためのそれらの使用、又は、それらの薬理的に有効な量を温血動物に投与する高脂血症、動脈硬化症の予防方法若しくは治療方法に関する。

## 【技術背景】

高脂血症は虚血性心疾患の三大危険因子のひとつであり、とりわけ高い血中コレステロール値を下げることで虚血性心疾患の治療又は予防に有用であるということは広く認められている。現在市販されている高脂血症治療剤としては、例えばHMG-C o A還元酵素阻害剤や陰イオン交換樹脂が知られており、これらの薬剤は高脂血症や動脈硬化症を治療又は予防する目的で用いられている [Am. J. Cardiol., 76, 899-905 (1995)]。

HMG-C o A還元酵素阻害剤は、コレステロール合成阻害作用に加え、肝臓でのLDL (low density lipoprotein) レセプターを増加させることにより血中コレステロールを取り込んで胆汁中に排出促進させる作用を有している [Science, 232, 34 (1986)]。これらの薬剤の有用性及び安全性は広く認められ多くの患者に使用されている。

また、陰イオン交換樹脂は、胆汁酸を吸着して腸における胆汁酸の再吸収を妨げることにより、肝臓内におけるコレステロールから胆汁酸への変換を促進させ、その結果、血中コレステロール値を低下させるという作用を有している [N. Engl.

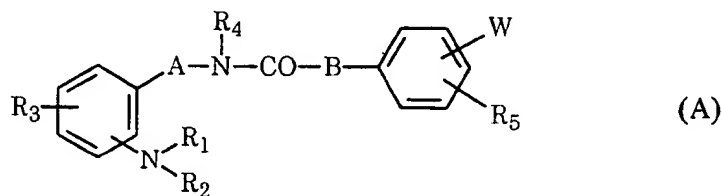
J. Med. , 302, 1210-1222 (1980)]]。そのような陰イオン交換樹脂としては、例えば、コレスチラミンを使用する方法が既に実用に供されており、体内に薬剤が吸収されにくいことから、より安全性が求められている小児の高脂血症治療において、第一選択薬とされている。しかしながら、コレスチラミンは、1回当たりの服用量が極めて多く、更に服用した際の樹脂のざらざらした感触が口内に残ることから患者が非常に服用しにくいなどの欠点を有している。また、陰イオン交換樹脂は、ある種のビタミン、ミネラル、薬剤等も吸着し排出するため、ビタミンの補給や併用薬剤の投与方法の変更などを考慮しなくてはならず、問題点が多い。

近年、回腸における胆汁酸再吸収の最初のステップに働く蛋白質、即ち回腸型胆汁酸トランスポーターがクローニングされた[Wong M. H. et al, J. Biol. Chem. , 269, 1340-1347 (1994)]。回腸型胆汁酸トランスポーター活性を阻害することができれば、コレスチラミンと同様な薬理効果を得ることができると考えられており、このような背景から、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害剤を見出すことが試みられている[Wess G. et al, J. Med. Chem. , 37, 873-875 (1994)]。

本願発明の化合物に類似するような化合物に関する先行技術としては、以下のものがある。

(1) 特開昭57-145850号公報(E P O 5 8 7 7 9 A)

本公報には、以下一般式(A)



[上記化合物(A)において、 $R_1$ 及び $R_2$ は、結合している窒素原子と3乃至6



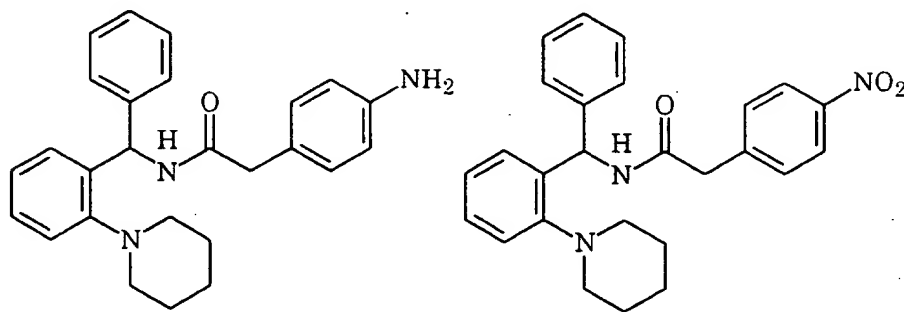
個の炭素原子を有する非分枝アルキレンイミノ基を形成し、メチレンの代わりにカルボニル基を有してもよい。]

を有する化合物が開示されている。

本発明の化合物 (I) において、かかる先行技術に構造に近いものとしては、環  $A_{r1}$  又は  $A_{r2}$  が、オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基であり、B が単結合である化合物であるが、上記化合物 (A) における非分枝アルキレンイミノ基は、該基中の窒素原子を介してベンゼン環に結合しているのに対して、本発明の化合物 (I) の環  $A_{r1}$  又は  $A_{r2}$  における複素環基は、該環中の炭素原子を介して他の基に結合している点で相違する。

更に、上記化合物 (A) における非分枝アルキレンイミノ基は、置換基としてチオキソを有していないのに対して、本発明の化合物 (I) の環  $A_{r1}$  又は  $A_{r2}$  における複素環基は、必須の置換基として 1 乃至 2 個のオキソ又はチオキソを有する点でも相違する。

また、本公報には、上記化合物 (A) において  $R_1$  及び  $R_2$  がメチレンの代わりにカルボニル基を有する非分枝アルキレンイミノ基であるような、本発明の化合物 (I) の構造と類似する構造を有する化合物は、具体的に全く開示されておらず、本発明の化合物 (I) の構造と最も近似の化合物を選択したとしても、せいぜい、以下のような化合物しか開示されていない。

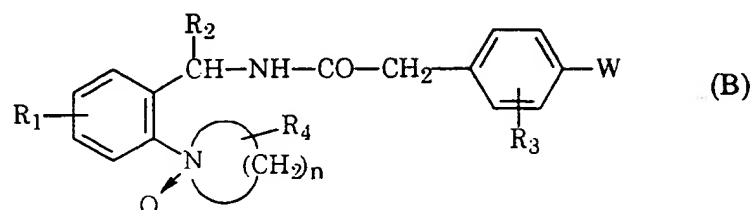


更に、上記化合物 (A) は、血糖低下作用を有する化合物として開示されてお

り、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用としての用途は記載も示唆もされていない。

(2) GB 3 7 2 3 2 3 2 号公報

本公報には、以下一般式 (B)



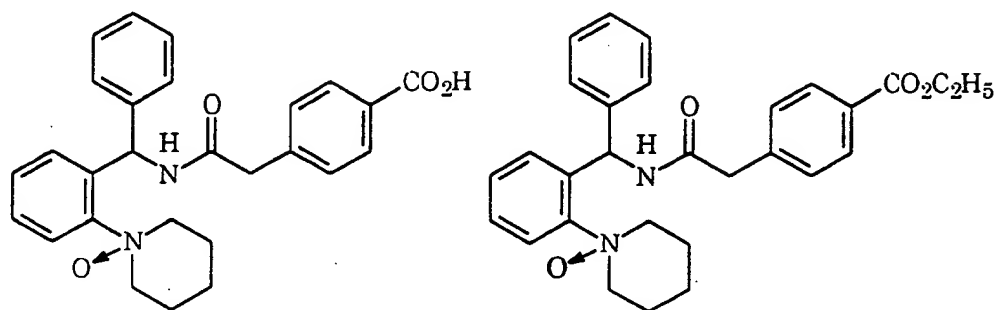
[上記化合物 (B) において、 $R_2$  はフェニル基を有し、 $R_4$  は水素原子又はメチル基を有し、 $n$  は 4 乃至 6 である。]

を有する化合物が開示されており、 $R_1$  を置換基として有するフェニル基の必須の置換基として、オキシドで置換されている 4 乃至 6 員アルキレンアミノ基を有する。

本発明の化合物 (I) において、かかる先行技術に構造が近いものとしては、環  $A r_1$  又は  $A r_2$  が、オキシ又はチオキシで 1 乃至 2 個置換された複素環基であり、B が単結合である化合物であるが、上記化合物 (B) における 4 乃至 6 員アルキレンアミノ基は、該基中の窒素原子を介してベンゼン環に結合しているのに対して、本発明の化合物 (I) の環  $A r_1$  又は  $A r_2$  における複素環基は、該環中の炭素原子を介して他の基に結合している点で相違する。

更に、上記化合物 (B) における 4 乃至 6 員アルキレンアミノ基は、該基中の窒素原子の置換基としてオキシド基を有しているが、オキシ又はチオキシは有していないのに対して、本発明の化合物 (I) の環  $A r_1$  又は  $A r_2$  における複素環基は、必須の置換基として 1 乃至 2 個のオキシ又はチオキシを有する点でも相違する。

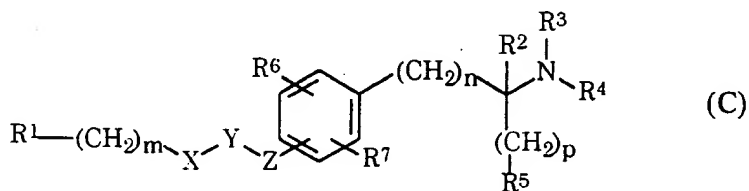
また、本公報には、本発明の化合物（I）の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されておらず、本発明の化合物（I）の構造と最も近似の化合物を選択したとしても、せいぜい、以下のような化合物しか開示されていない。



更に、上記化合物（B）は、糖尿病または高血圧の治療剤として開示されており、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用としての用途は記載も示唆もされていない。

（3）特開平 5 - 1 5 5 8 2 8 号公報（E P 4 7 8 3 2 8 A）

本公報には、以下一般式（C）



〔上記化合物（C）において、 $R^1$  は、オキソで置換されてもよい 4 乃至 8 員環の複素環であり、 $m$  は 0 乃至 10 の整数であり、 $X$  及び  $Y$  は  $C_1 - C_{15}$  アルキル基であり、 $Z$  は任意の置換基であり、 $R^1$  は、ベンゼン環に少なくとも炭素数 2 以上のアルキレン基を介して結合している。〕

を有する化合物が開示されている。

本発明の化合物（I）において、かかる先行技術に構造に近いものとしては、

環  $A r_2$  が、オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基であり、E が  $-NH-$  を有する基である化合物であるが、上記化合物 (C) の  $R^1$  の定義における 4 乃至 8 員環の複素環基は、少なくとも炭素数 2 以上のアルキレン基を介してベンゼン環に結合しているのに対して、本発明の化合物 (I) の環  $A r_2$  における複素環基は、E が  $-NH-$  を有する基である時、単結合又はメチレン基を介してベンゼン環に結合している点で相違する。

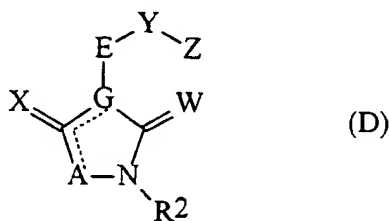
更に、上記化合物 (C) の  $R^1$  の定義における 4 乃至 8 員環の複素環基は、置換基としてチオキソを有していないのに対して、本発明の化合物 (I) の環  $A r_1$  又は  $A r_2$  における複素環基は、必須の置換基として 1 乃至 2 個のオキソ又はチオキソを有する点でも相違する。

また、本公報には、本発明の化合物 (I) の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されていない。

更に、上記化合物 (C) は、フィブリノーゲン受容体拮抗作用を有する化合物として上記公報に開示されており、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害剤としての用途は記載も示唆もされていない。

#### (4) WO 98 / 23155 号公報

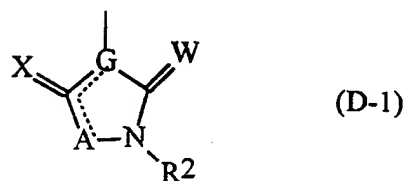
本公報には、以下一般式 (D)



[上記化合物 (D) において、E は、1, 2-フェニレン基であり、A は O、S、N 等であり、G は C 又は N であり、W は O、S 等であり、X は H であり、 $R^2$  は H であり、Y は  $-CH(OR^{15})-$ 、 $-CHR^{15}O-$  等であり、 $R^{15}$  はシクロアルキル、フェニル、ベンジル基等であり、Z はシクロアルキル基等である。]

を有する化合物が開示されている。

本発明の化合物 (I) において、かかる先行技術に構造に近いものとしては、環  $A r_1$  又は  $A r_2$  が、オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基であり、E が酸素原子である化合物であるが、上記化合物 (D) の下記一般式 (D-1) を有する基



[上記式中、A、G、X、W及び $R^2$ は、前述したものと同意義を示す。]

は、1, 2-フェニレン基であるEに直接置換しているのに対して、本発明の化合物 (I) が式 (A-1) を有する基でありEが酸素原子である場合、環  $A r_1$  は必ず-CH=を介してフェニル基に置換している点で相違する。

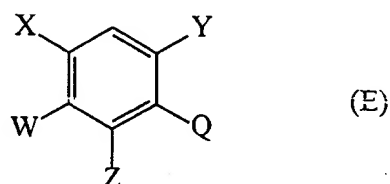
更に、本発明の化合物 (I) が式 (A-2) を有する基でありEが酸素原子である場合、環  $A r_2$  はメチレン基を介してフェニル基に置換している点でも上記化合物 (D) と相違する。

また、本公報には、本発明の化合物 (I) の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されていない。

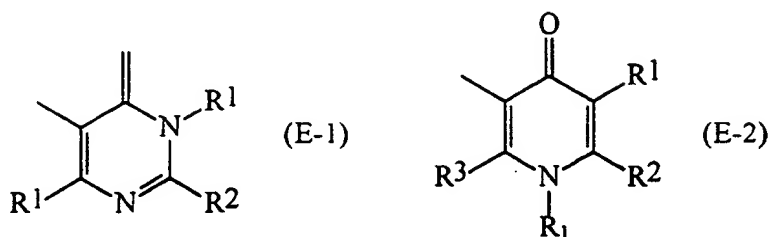
更に、上記化合物 (D) は、殺菌剤として上記公報に開示されており、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害剤としての用途は記載も示唆もされていない。

(5) WO 99/21837 号公報

本公報には、以下一般式 (E)



[上記化合物 (E) において、X は、水素原子、 $N(R)_2$  であり、Y は水素原子等であり、W は、水素原子、 $N(R)_2$ 、 $CH(R)_2$  であり、R は、アリール、アリールオキシ基等であり、Q は、下記一般式 (E-1)、(E-2) を有する基等



(上記式中、R1 は、水素原子、アルキル基等であり、R2 は、アルキル、ハロアルキル基であり、R3 は、水素、ハロゲン原子等である。)

であり、Z は、アミノ、ヒドロキシ等である。]

を有する化合物が開示されている。

本発明の化合物 (I) において、かかる先行技術に構造に近いものとしては、環  $Ar_1$  又は  $Ar_2$  が、オキソ又はチオオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基であり、E が酸素原子である化合物であるが、上記化合物 (E) の Q における複素環基は、フェニル基に直接置換しているのに対して、本発明の化合物 (I) が式 (A-1) を有する基であり E が酸素原子である場合、環  $Ar_1$  は必ず  $-CH=$  を介してフェニル基に置換している点で相違する。

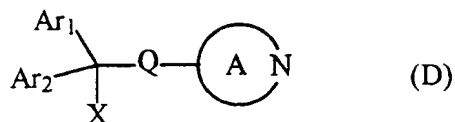
更に、本発明の化合物 (I) が式 (A-2) を有する基であり、E が酸素原子である場合、環  $Ar_2$  は、メチレン基を介してフェニル基に置換している点でも上記化合物 (E) と相違する。

また、本公報には、本発明の化合物 (I) の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されていない。

更に、上記化合物 (E) は、除草剤として上記公報に開示されており、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害剤としての用途は記載も示唆もされていない。

(6) 特開平 11-199570 号公報

本公報には、以下一般式 (F)



[上記式中、Ar<sup>1</sup> 及び Ar<sup>2</sup> はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基であり、X は水素原子であり、Q は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子及び置換基を有していてもよいイミノから選ばれる 2 価基を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい 2 価の鎖状脂肪族炭化水素基であり、A 環は置換基を有していてもよい含窒素 5 ないし 7 員環である。]

を有する化合物が開示されている。

本願発明の化合物 (I) は、ベンゼン環の必須に置換基としてオキソ又はチオオキソを必須の置換基として有する複素環基を有するが、本公報には、Ar<sup>1</sup> 又は Ar<sup>2</sup> の置換基として、オキソ又はチオオキソを必須の置換基として有する複素環基、又は該複素環基で置換されたアルキル若しくはアルケニル基の基は全く開示されていない。

また、本公報には、本発明の化合物 (I) の構造と類似するような構造を有する化合物は、具体的に全く開示されていない。

更に、上記化合物 (F) は、大脳における神経細胞変性抑制作用、脳組織破壊抑制作用、ヒトマクロファージ系細胞および大脳におけるサイトカインの産生抑制作用を有する化合物として上記公報に開示されており、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害剤としての用途は記載も示唆もされていない。

#### 【発明の開示】

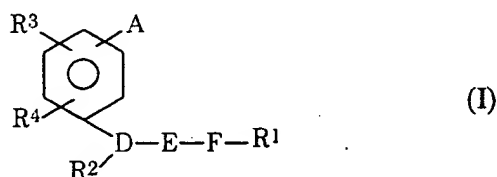
本発明者らは、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を有する誘導体の合成

とその薬理活性について、永年に亘り鋭利研究を行った結果、置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体が回腸型胆汁酸トランスポーターに対して優れた阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明の他の目的は、上記置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

また、本発明の他の目的は、上記置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体を医薬組成物を製造するために使用することであり、更に、上記置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体の薬理的に有効な量を温血動物に投与する高脂血症、動脈硬化症の予防方法若しくは治療方法を提供することである。

(1) 本発明の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体は、下記一般式(I)を有する。



[式中、

$R^1$  は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基を示し、

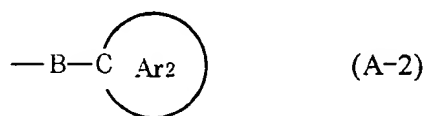
$R^2$  は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、置換



基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基を示し、

$R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群 a から選択される基を示し、

A は、下記式 (A-1) 又は (A-2)



(式中、

B は、単結合又は  $C_1-C_6$  アルキレン基を示し、

環  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  は、オキソ又はチオオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基を示す。) を有する基を示し、

D は、CH を有する基又は窒素原子を示し、

E は、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$  を有する基又は  $-NHCO-$  を有する基を示し、

F は、単結合又は  $C_1-C_6$  アルキレン基を示す。

但し、A が式 (A-2) を有する基を示し、E が、硫黄原子、 $-NH-$  を有する基又は  $-NHCO-$  を有する基を示す時、

B は、単結合又はメチレン基を示し、

A が式 (A-2) を有する基を示し、E が、酸素原子を示す時、

B はメチレン基を示す。]

<置換基群 a>

ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロアルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基及びジ- $C_1-C_6$  アルキル

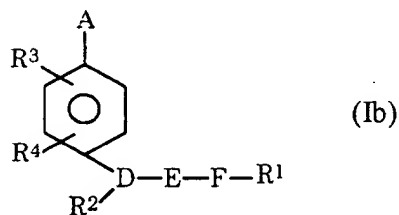
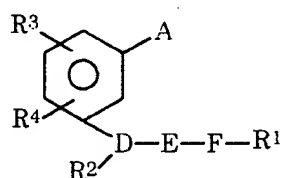
アミノ基

<置換基群 b>

ヒドロキシ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_1-C_6$  アルキルカルバモイル基、ジ- $C_1-C_6$  アルキルカルバモイル基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$  アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基。

これらのうち、好適な化合物としては、

(2) 一般式 (I a) 又は (I b)



を有する化合物、

- (3) 一般式 (I a) を有する化合物、
- (4) A が、式 (A-1) を有する基である化合物、
- (5) A が、式 (A-1) を有する基である場合、B が、単結合又は  $C_1-C_2$  アルキル基である化合物、
- (6) A が、式 (A-1) を有する基である場合、B が、単結合又はメチレン基である化合物、
- (7) A が、式 (A-1) を有する基である場合、B が、単結合である化合物、
- (8) A が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル又は 2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イリデニル基である化合物、
- (9) A が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル基である化合物、

- (10) Aが、式(A-2)を有する基である化合物、
- (11) Aが、式(A-2)を有する基である場合、Bが、メチレン基である化合物、
- (12) Aが、式(A-2)を有する基である場合、Bが、単結合である化合物、
- (13) 環Ar<sub>2</sub>が、オキソ又はチオオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基である化合物、
- (14) 環Ar<sub>2</sub>が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン-5-イル基である化合物、
- (15) 環Ar<sub>2</sub>が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基である化合物、
- (16) 環Ar<sub>2</sub>が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である化合物、
- (17) Dが、CHを有する基である化合物、
- (18) Dが、窒素原子である化合物、
- (19) Eが、-NH-又は-NHCO-を有する基である化合物、
- (20) Eが、-NH-を有する基である化合物、
- (21) Fが、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン基である化合物、
- (22) Fが、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基である化合物、

- (23) Fが、メチルメチレン基である化合物、
- (24)  $R^1$  が、 $C_5-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_5-C_6$ シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至5個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、
- (25)  $R^1$  が、 $C_5-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、
- (26)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、シクロヘキシル基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、
- (27)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、5乃至6員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基である化合物、
- (28)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、置換基群 a、並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$ アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ及び $C_6-C_{10}$ アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5乃至6員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基である化合物、
- (29)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール

ル基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロアルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基及び $C_6-C_{10}$  アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5乃至6員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基である化合物、

(30)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、ニトロ基、及び $C_6-C_{10}$  アリール基から成る群から選択される基である。）、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基である化合物、

(31)  $R^1$  が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-ビフェニル、チエニル又はピリジル基である化合物、

(32)  $R^1$  が、フェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、1-ナフチル、2-チエニル又は4-ピリジル基である化合物、

(33)  $R^2$  が、 $C_5-C_6$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、

(34)  $R^2$  が、シクロヘキシル基、5乃至6員芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル

基及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基から成る群から選択された基である。)である化合物、

(35) R<sup>2</sup> が、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基、又は、1個置換されたC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基(該置換基は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基である。)である化合物、

(36) R<sup>2</sup> が、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基、2-チエニル基、4-ピリジル基、又は、1個置換されたC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基(該置換基は、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基である。)である化合物、

(37) R<sup>2</sup> が、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基(該置換基は、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基である。)である化合物、

(38) R<sup>2</sup> が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は4-メトキシフェニル基である化合物、

(39) R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基又はジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基である化合物、

(40) R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基である化合物、

(41) R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> が、水素原子である化合物、

(42) 下記より選択されるいずれか1つの化合物、

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5 - [3 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((-1 - (1 - ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((1 - (2 - チエニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((1 - (4 - ピリジル) エチルアミノ) - (4 - フルオロフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((1 - (4 - ピリジル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - (フェニル - (1 - フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((2 - フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

5 - [3 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

5 - [3 - ((1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

5 - [3 - ((1 - (3 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

5 - [3 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((2-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピオニルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-ジオン、

5-[3-((1-(2-チエニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(4-ピリジル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

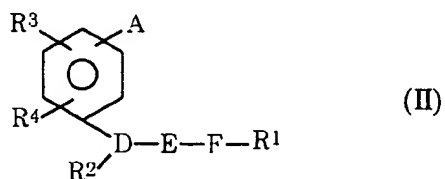
5-[3-((1-フェニルエチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

及び

5-[3-((2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン

を挙げることができる。

(43) 更に本発明の回腸型胆汁酸トランスポーター阻害剤は、一般式(II)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する。



[式中、

$R^1$  は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル



基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基を示し、

$R^2$  は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基を示し、

$R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群 a から選択される基を示し、

A は、下記式 (A-1) 又は (A-3)



(式中、B は、単結合又は  $C_1-C_6$  アルキレン基を示し、環  $Ar_1$  及び  $Ar_3$  は、オキノ又はチオキノで 1 乃至 2 個置換された複素環基を示す。) を有する基を示し、

D は、CH を有する基又は窒素原子を示し、

E は、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{NH}-$  を有する基又は  $-\text{NHCO}-$  を有する基を示し、

F は、単結合又は  $C_1-C_6$  アルキレン基を示す。]

<置換基群 a>

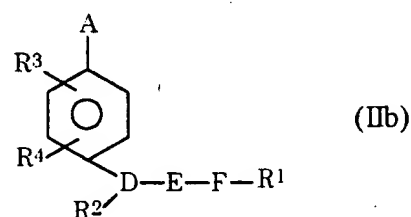
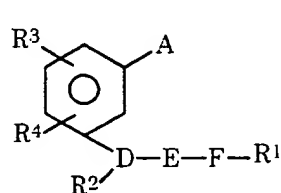
ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロアルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基及びジ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基

<置換基群 b>

ヒドロキシ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$ アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ及び  $C_6-C_{10}$ アリールチオ基。

これらのうち、好適な化合物としては、

(44) 下記一般式 (IIa) 又は (IIb)



を有する化合物、

(45) 一般式 (IIa) を有する化合物、

(46) A が、式 (A-1) を有する基である化合物、

(47) A が、式 (A-1) を有する基である場合、B が、単結合又は  $C_1-C_2$  アルキル基である化合物、

(48) A が、式 (A-1) を有する基である場合、B が、単結合又はメチレン基である化合物、

(49) A が、式 (A-1) を有する基である場合、B が、単結合である化合物、

(50) A が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル又は 2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イリデニル基である化合物、

(51) A が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル基である化合物、

(52) Aが、式(A-3)を有する基である化合物、

(53) Aが、式(A-3)を有する基である場合、Bが、 $C_1-C_6$ アルキル基である化合物、

(54) Aが、式(A-3)を有する基である場合、Bが、 $C_1-C_2$ アルキル基である化合物、

(55) Aが、式(A-3)を有する基である場合、Bが、メチレン基である化合物、

(56) Aが、式(A-3)を有する基である場合、Bが、単結合である化合物、

(57) 環 $Ar_3$ が、オキソ又はチオオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基である化合物、

(58) 環 $Ar_3$ が、2, 4-ジオキソチアゾリジニル、2, 4-ジチオキソチアゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジニル、2, 4-ジオキソオキサゾリジニル、2, 4-ジチオキソオキサゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソオキサゾリジニル、5-オキソ[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル、5-チオキソ[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル、5-オキソ[1, 2, 4]チアジアゾリジニル、2-オキソ[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、2-チオキソ[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、3-オキソ[1, 2, 4]トリアゾリジニル又は3-チオキソ[1, 2, 4]トリアゾリジニル基である化合物、

(59) 環 $Ar_3$ が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-

オン-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル又は [1, 2, 4] トリアゾール-3-チオン-5-イル基である化合物、

(60) 環  $A r_3$  が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基である化合物、

(61) 環  $A r_3$  が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である化合物、

(62) D が、CH を有する基である化合物、

(63) D が、窒素原子である化合物、

(64) E が、-NH-又は-NHCO-を有する基である化合物、

(65) E が、-NH-を有する基である化合物、

(66) F が、 $C_1-C_4$  アルキレン基である化合物、

(67) F が、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基である化合物、

(68) F が、メチルメチレン基である化合物、

(69)  $R^1$  が、 $C_5-C_6$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_5-C_6$  シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至5個置換された $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、

(70)  $R^1$  が、 $C_5-C_6$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、

(71)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、シクロヘキシル基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、

物、

(72)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、

(73)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、置換基群 a、並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$  アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、

(74)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロアルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、

(75)  $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、ニトロ基、及び  $C_6-C_{10}$  アリール基から成る群から選択される基である。）、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基である化合物、

(76)  $R^1$  が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3、

4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-ビフェニル、チエニル又はピリジル基である化合物、

(77)  $R^1$  が、フェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、1-ナフチル、2-チエニル又は4-ピリジル基である化合物、

(78)  $R^2$  が、 $C_5-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、

(79)  $R^2$  が、シクロヘキシル基、5乃至6員芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から成る群から選択された基である。）である化合物、

(80)  $R^2$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基、又は、1個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である化合物、

(81)  $R^2$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、2-チエニル基、4-ピリジル基、又は、1個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である化合物、

(82)  $R^2$  が、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である化合物、

(83)  $R^2$  が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は

4-メトキシフェニル基である化合物、

(84)  $R^3$  及び  $R^4$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ基、アミノ基又はジ- $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノ基である化合物、

(85)  $R^3$  及び  $R^4$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は  $C_1$ - $C_6$ アルコキシ基である化合物、

(86)  $R^3$  及び  $R^4$  が、水素原子である化合物、

(87) 下記より選択されるいずれか1つの化合物、

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((2-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピオニルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(2-チエニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-ピリジル)エチルアミノ)-(4-フルオロフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-ピリジル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)

メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-(フェニル-(1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(4-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((2-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピオニルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-ジオン、

5-[3-((1-(2-チエニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-(4-ピリジル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5-[3-((1-フェニルエチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン、



及び

5 - [ 3 - (( 2 - フェニルプロピオニルアミノ ) - フェニルメチル) ベンジル ]  
- 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン

を挙げることができる。

上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び置換基群 b の定義における「 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル」、「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基」及び「置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基」の  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル部分は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルのような縮環していてもよい 3 乃至 10 員飽和環状炭化水素基を挙げることができ、好適には  $C_5-C_6$  シクロアルキル基であり、特に好適にはシクロヘキシル基である。

上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び置換基群 b の定義における「 $C_6-C_{10}$  アリール基」、「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基」及び「置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基」の  $C_6-C_{10}$  アリール部分は、例えば、フェニル、インデニル、ナフチルのような炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル又は 1-ナフチル基であり、特に好適にはフェニル基である。

上記式中、 $R^1$  及び  $R^2$  の定義における「複素環基」、「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基」及び「置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基」の複素環基部分は、硫黄原子、酸素原子又は  $\text{N}$  及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チ

オモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができる。さらに、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基を挙げることができる。そのような複素環基において、好適には、5乃至6員芳香族複素環基又はベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基であり、更に好適には、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基であり、より好適には、チエニル又はピリジル基であり、特に好適には、2-チエニル又は4-ピリジル基である。

上記式中、B及びFの定義における「 $C_1-C_6$ アルキレン基」は、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、エチルメチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、Bにおいて、好適には $C_1-C_2$ アルキレン基であり、特に好適にはメチレン基であり、Fにおいて、好適には $C_1-C_4$ アルキレン基であり、更に好適には、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基であり、特に好適には、メチルメチレン基である。

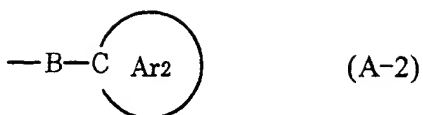
上記式中、環 $A_{r1}$ の定義における「オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された複素環基」は、上記「複素環基」がオキソ又はチオキソで1乃至2個置換さ

れた基を示し、環  $Ar_1$  に含まれる 1 つの炭素原子が二重結合によって 1 つの炭素原子と結合している基を示し、すなわち下記式 (A-1) を有する基を示す。



このような「オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基」としては、例えば、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデン、チアゾリジン-2, 4-ジチオン-5-イリデン、2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン-5-イリデン、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデン、オキサゾリジン-2, 4-ジチオン-5-イリデン、2-チオキソ-オキサゾリジン-4-オン-5-イリデン、イソキサゾリジン-3, 5-ジオン-4-イリデン、イソキサゾリジン-3, 5-ジチオン-4-イリデン、3-チオキソイソキサゾリジン-5-オン-4-イリデン、[1, 2, 4] オキサジアゾリジン-5-オン-3-イリデン、[1, 2, 4] オキサジアゾリジン-5-チオン-3-イリデン、[1, 3, 4] オキサジアゾリジン-2-オン-5-イリデン、[1, 3, 4] オキサジアゾリジン-2-チオン-5-イリデン、[1, 2, 4] チアジアゾリジン-5-オン-3-イリデン、[1, 2, 4] チアジアゾリジン-5-チオン-3-イリデン、[1, 2, 4] トリアゾリジン-3-オン-5-イリデン、[1, 2, 4] トリアゾリジン-3-チオン-5-イリデンであり、好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデン又は 2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン-5-イリデン基であり、特に好適にはチアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデン基である。

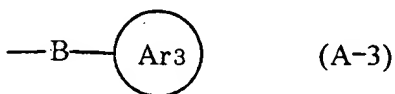
上記式中、環  $Ar_2$  の定義における「オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基」は、上記「複素環基」がオキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された基を示し、環  $Ar_2$  に含まれる 1 つの炭素原子により B と結合している基を示し、すなわち、下記式 (A-2) を有する基を示す。



このような「オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された複素環基」としては、例えば、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、チアゾリジン-2, 4-ジチオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジチオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、イソキサゾリジン-3, 5-ジオン-4-イル、イソキサゾリジン-3, 5-ジチオン-4-イル、3-チオキソイソキサゾリジン-5-オン-4-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾリジン-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾリジン-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾリジン-2-オン-5-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾリジン-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4]チアジアゾリジン-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾリジン-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4]トリアゾリジン-3-オン-5-イル、[1, 2, 4]トリアゾリジン-3-チオン-5-イル、4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン-5-イル、[1, 2, 4]トリアゾール-3-チオン-5-イル基であり、好適には、オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基であり、更に好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリ

ジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオン-5-イル基であり、より好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基であり、特に好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である。

上記式中、環  $Ar_3$  の定義における「オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された複素環基」は、上記「複素環基」がオキソ又はチオキソで1乃至2個置換された基を示す。上記環  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  の定義における「オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された複素環基」は、環  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  に含まれる1つの炭素原子によってのみ-CH=基又はBに結合している基を示すが、環  $Ar_3$  は、環  $Ar_3$  に含まれる1つの炭素原子又はヘテロ原子によりBと結合している基を示す。そのような環  $Ar_3$  は、下記式(A-3)を有する基を示す。



このような「オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された複素環基」としては、例えば、2, 4-ジオキソチアゾリジニル、2, 4-ジチオキソチアゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソチアゾリジニル、2, 4-ジオキソオキサゾリジニル、2, 4-ジチオキソオキサゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソオキサゾリジニル、3, 5-ジオキソイソキサゾリジニル、3, 5-ジチオキソイソキサゾリジニル、5-オキソ-3-チオキソイソキサゾリジニル、2-オキソ[1,

3, 4] オキサジアゾリジニル、2-チオキノ [1, 3, 4] オキサジアゾリジニル、5-オキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、5-チオキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、3, 5-ジオキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、3, 5-ジチオキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、3-オキノ-5-チオキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、2-オキノ [1, 3, 4] チアジアゾリジニル、2-チオキノ [1, 3, 4] チアジアゾリジニル、5-オキノ [1, 2, 4] チアジアゾリジニル、5-チオキノ [1, 2, 4] チアジアゾリジニル、3-オキノ [1, 2, 4] トリアゾリジニル、3-チオキノ [1, 2, 4] トリアゾリジニル、2-オキノ [1, 3, 4] オキサジアゾリル、2-チオキノ [1, 3, 4] オキサジアゾリル、5-オキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリル、5-チオキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリル、2-オキノ [1, 3, 4] チアジアゾリル、2-チオキノ [1, 3, 4] チアジアゾリル、5-オキノ [1, 2, 4] チアジアゾリル、5-チオキノ [1, 2, 4] チアジアゾリル、3-オキノ [1, 2, 4] トリアゾリル、3-チオキノ [1, 2, 4] トリアゾリル基であり、好適には、オキノ又はチオキノで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基であり、より好適には、2, 4-ジオキソチアゾリジニル、2, 4-ジチオキソチアゾリジニル、4-オキノ-2-チオキノ-チアゾリジニル、2, 4-ジオキソオキサゾリジニル、2, 4-ジチオキソオキサゾリジニル、4-オキノ-2-チオキノオキサゾリジニル、5-オキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、5-チオキノ [1, 2, 4] オキサジアゾリジニル、5-オキノ [1, 2, 4] チアジアゾリジニル、5-チオキノ [1, 2, 4] チアジアゾリジニル、2-オキノ [1, 3, 4] オキサジアゾリジニル、2-チオキノ [1, 3, 4] オキサジアゾリジニル、3-オキノ [1, 2, 4] トリアゾリジニル又は3-チオキノ [1, 2, 4] トリアゾリジニル基であり、更に好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキノチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-

イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオン-5-イル基であり、更により好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基であり、特に好適には、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である。

上記式中、置換基群 a の定義における「ハロゲン原子」は、弗素、塩素、臭素、沃素原子であり、好適には、弗素、塩素又は臭素原子であり、特に好適には弗素原子である。

上記式中、置換基群 a の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル基であり、更に好適には C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル基であり、特に好適にはメチル基である。

上記式中、置換基群 a の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基」にハロゲン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロ

ロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチルであり、好適には $C_1-C_4$ ハロアルキル基であり、更に好適には $C_1-C_2$ ハロアルキル基であり、特に好適にはトリフルオロメチル基である。

上記式中、置換基群 a の定義における「 $C_1-C_6$ アルコキシ基」は、前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適には $C_1-C_4$ アルコキシ基であり、更に好適には $C_1-C_2$ アルコキシ基であり、特に好適にはメトキシ基である。

上記式中、置換基群 a の定義における「モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基」は、前記「 $C_1-C_6$ アルキル基」が1個アミノ基に結合した基を示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノ基であり、好適には $C_1-C_4$ アルキルアミノ基であり、更に好適には $C_1-C_2$ アル



キルアミノ基であり、特に好適にはメチルアミノ基である。

上記式中、置換基群 a の定義における「ジ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基」は、前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」が 2 個アミノ基に結合した基を示し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ基であり、好適にはジ- $C_1-C_4$  アルキルアミノ基であり、更に好適にはジ- $C_1-C_2$  アルキルアミノ基であり、特に好適にはジメチルアミノ基である。

上記式中、置換基群 b の定義における「 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基」は、前記「 $C_1-C_6$  アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基であり、好適には $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル基であり、更に好適には $C_1-C_2$  アルコキシカルボニル基であり、特に好適にはメトキシカルボニル基である。

上記式中、置換基群 b の定義における「モノ- $C_1-C_6$  アルキルカルバモイル基」は、前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」が 1 個カルバモイル基に結合した基を示し、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、s-ブチルカルバモイル、t-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、イソペンチルカルバモイル、2-メチルブチルカルバモイル、ネオペンチルカルバモイ

ル、1-エチルプロピルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル基であり、好適にはモノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルバモイル基であり、更に好適にはモノ-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルカルバモイル基であり、特に好適にはメチルカルバモイル基である。

上記式中、置換基群bの定義における「ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」が2個カルバモイル基に結合した基を示し、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチルN-メチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジペンチルカルバモイル、ジヘキシルカルバモイル基であり、好適にはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルバモイル基であり、更に好適にはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルカルバモイル基であり、特に好適にはジメチルカルバモイル基である。

上記式中、置換基群bの定義における「C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールオキシ基」及び「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールオキシ基」のC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールオキシ部分は、前記「C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、フェノキシ、1-インデニルオキシ、2-インデニルオキシ、3-インデニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ基であり、好適にはフェノキシ基である。

上記式中、置換基群bの定義における「C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>アラルキルオキシ基」及び「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたC<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>アラルキルオキシ基」のC<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>アラルキルオキシ部分は、ベンジルオキシ、 $\alpha$ -ナフチルメトキシ、 $\beta$ -ナフチルメトキシ、インデニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、トリフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルエトキシ、2-ナフチルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、3-フェニルプロポキシ、1-ナフチルプロポキシ、2-ナフチルプロポキシ、3-ナフチルプロポキシ、1-フェニルブトキシ、2-フェニルブトキシ、3-フェニルブトキシ、4-フェニルブトキシ、1-ナフチルブトキシ、2-ナフチルブトキシ、3-ナフチルブトキシ、4-ナフチルブトキシ、1-フェ

ニルペンチルオキシ、2-フェニルペンチルオキシ、3-フェニルペンチルオキシ、4-フェニルペンチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ、1-ナフチルペンチルオキシ、2-ナフチルペンチルオキシ、3-ナフチルペンチルオキシ、4-ナフチルペンチルオキシ、5-ナフチルペンチルオキシ、1-フェニルヘキシルオキシ、2-フェニルヘキシルオキシ、3-フェニルヘキシルオキシ、4-フェニルヘキシルオキシ、5-フェニルヘキシルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、1-ナフチルヘキシルオキシ、2-ナフチルヘキシルオキシ、3-ナフチルヘキシルオキシ、4-ナフチルヘキシルオキシ、5-ナフチルヘキシルオキシ又は6-ナフチルヘキシルオキシ基であり、好適には、ベンジルオキシ基である。

上記式中、置換基群 b の定義における「 $C_6-C_{10}$  アリールチオ基」及び「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基」の  $C_6-C_{10}$  アリールチオ部分は、前記「 $C_6-C_{10}$  アリール基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、フェニルチオ、1-インデニルチオ、2-インデニルチオ、3-インデニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ基であり、好適にはフェニルチオ基である。

上記において、 $R^2$  の定義における「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-クロロシクロプロピル、2-若しくは 3-フルオロシクロペンチル、2-若しくは 3-クロロシクロペンチル、2-、3-若しくは 4-フルオロシクロヘキシル、2-、3-若しくは 4-クロロシクロヘキシル、2-、3-若しくは 4-ブロモシクロヘキシル、2-、3-若しくは 4-ヨードシクロヘキシル、2-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2-若しくは 3-メチルシクロペンチル、2-若しくは 3-メチルシクロペンチル、2-、3-若しくは 4-メチルシクロヘキシル、2-、3-若しくは 4-エチルシクロヘキシル、2-トリフルオロメチルシクロプロピル、2-若しくは 3-トリ

フルオロメチルシクロペンチル、2-若しくは3-トリフルオロメチルシクロペンチル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルシクロヘキシル、2-メトキシシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシシクロペンチル、2-若しくは3-メトキシシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル、2-、3-若しくは4-エトキシシクロヘキシル、2-アミノシクロプロピル、2-若しくは3-アミノシクロペンチル、2-若しくは3-アミノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-アミノシクロヘキシル、2-メチルアミノシクロプロピル、2-若しくは3-メチルアミノシクロペンチル、2-若しくは3-メチルアミノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-メチルアミノシクロヘキシル、2-ジメチルアミノシクロプロピル、2-若しくは3-ジメチルアミノシクロペンチル、2-若しくは3-ジメチルアミノシクロペンチル、2-、3-若しくは4-ジメチルアミノシクロヘキシル、3、4-ジフルオロシクロヘキシル、3、4-ジクロロシクロヘキシル、2、3-ジメトキシシクロヘキシル、3、4-ジメトキシシクロヘキシル、3、5-ジメトキシシクロヘキシル、3、4、5-トリメトキシシクロヘキシル基であり、好適には、1乃至3個置換された $C_5-C_6$ シクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には1個置換されたシクロヘキシル基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、特に好適には、4-フルオロシクロヘキシル、4-クロロシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル又は4-メトキシシクロヘキシル基である。

上記において、 $R^2$ の定義における「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基」の具体例としては、例えば、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、2-、3-若しくは4-ブロモフェニル、2-、3-若しくは4-ヨードフェニル、2-、3-若しくは4-メチルフェニル、2-、3-若しくは4-エチルフェニル、2-

- , 3 - 若しくは 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - , 3 - 若しくは 4 - メ  
 トキシフェニル、2 - , 3 - 若しくは 4 - エトキシフェニル、2 - , 3 - 若しく  
 は 4 - アミノフェニル、2 - , 3 - 若しくは 4 - メチルアミノフェニル、2 - ,  
 3 - 若しくは 4 - ジメチルアミノフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 ,  
 4 - ジフルオロフェニル、3 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジクロロフェ  
 ニル、3 , 4 - ジクロロフェニル、3 , 5 - ジクロロフェニル、3 , 4 - ジプロ  
 モフェニル、2 , 3 - ジメチルフェニル、3 , 4 - ジメチルフェニル、3 , 5 -  
 ジメチルフェニル、2 , 3 - ジメトキシフェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、  
 3 , 5 - ジメトキシフェニル、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル、3 - フルオ  
 ロ - 4 - メトキシフェニル、4 - メチル - 2 - メトキシフェニル、6 - フルオロ  
 - 4 - メチル - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロインデン - 3 - イル、5 -  
 フルオロインデン - 3 - イル、5 - メチルインデン - 3 - イル、5 - メトキシイ  
 ンデン - 3 - イル、5 - フルオロインデン - 2 - イル、5 - クロロインデン - 2  
 - イル、5 - メチルインデン - 2 - イル、5 - メトキシインデン - 2 - イル、5  
 - フルオロナフタレン - 2 - イル、5 - フルオロナフタレン - 2 - イル、5 - メ  
 チルナフタレン - 2 - イル、5 - メトキシナフタレン - 2 - イル、5 - フルオロ  
 ナフタレン - 1 - イル、5 - フルオロナフタレン - 1 - イル、5 - メチルナフタ  
 レン - 1 - イル、5 - メトキシナフタレン - 1 - イル基であり、好適には、1 乃  
 至 3 個置換された  $C_6 - C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  ア  
 ルキル及び  $C_1 - C_6$  アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、  
 より好適には、1 個置換された  $C_6 - C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、  
 $C_1 - C_6$  アルキル又は  $C_1 - C_6$  アルコキシ基である。）であり、更により好適には、  
 1 個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子又は  $C_1 - C_6$  アルコキシ  
 基である。）であり、特に好適には、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル  
 又は 4 - メトキシフェニル基である。

上記において、 $R^2$  の定義における「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3

個置換された複素環基」の具体例としては、例えば、3-、4-若しくは5-メチルフラン-2-イル、2-、4-若しくは5-メチルフラン-3-イル、3-、4-若しくは5-フルオロチオフェン-2-イル、3-、4-若しくは5-ブロモチオフェン-2-イル、3-、4-若しくは5-メチルチオフェン-2-イル、2-、4-若しくは5-メチルチオフェン-3-イル、3-、4-若しくは5-エチルチオフェン-2-イル、2-、4-若しくは5-エチルチオフェン-3-イル、3-、4-若しくは5-メトキシチオフェン-2-イル、2-、4-若しくは5-メトキシチオフェン-3-イル、3-若しくは4-メチルチアゾール-5-イル、3-、4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル、3-、4-若しくは5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル、3-、4-若しくは5-メチルベンゾチオフェン-2-イル、3-、4-若しくは5-メトキシベンゾチオフェン-2-イル、2-、4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル、2-、4-若しくは5-ブロモベンゾチオフェン-3-イル、2-、4-若しくは5-メチルベンゾチオフェン-3-イル、2-、4-若しくは5-メトキシベンゾチオフェン-3-イル、4-、5-、6-若しくは7-メチルベンゾチオフェン-2-イル基であり、好適には、1乃至3個置換された複素環基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1個置換された複素環基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）であり、更により好適には、1個置換された5乃至6員芳香族複素環基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）であり、特に好適には、1個置換された、チエニル又はピリジル基（該置換基は、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である。

上記において、 $R^1$ の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至5個置換された $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、 $R^2$ の定義における前記「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_3$

「 $C_{10}$ シクロアルキル基」、2-ヒドロキシシクロプロピル、2-若しくは3-ヒドロキシシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-カルボキシシクロプロピル、2-若しくは3-カルボキシシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-カルボキシシクロヘキシル、2-メトキシカルボニルシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシカルボニルシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-メトキシカルボニルシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-カルバモイルシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-メチルカルバモイルシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-ジメチルカルバモイルシクロヘキシル、2-ニトロシクロプロピル、2-若しくは3-ニトロシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-ニトロシクロヘキシル、2-若しくは3-シクロヘキシルシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-シクロヘキシルシクロヘキシル、2-フェニルシクロプロピル、2-若しくは3-フェニルシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-フェニルシクロヘキシル、2-フェノキシシクロプロピル、2-若しくは3-フェノキシシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-フェノキシシクロヘキシル、2-ベンジルオキシシクロプロピル、2-若しくは3-ベンジルオキシシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-ベンジルオキシシクロヘキシル、2-フェニルチオシクロプロピル、2-若しくは3-フェニルチオシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-フェニルチオシクロヘキシル基であり、好適には、1乃至3個置換された $C_5-C_6$ シクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ及び $C_6-C_{10}$ アリール基から成る群から選択される基である。）であり、特に好適には1個置換されたシクロヘキシル基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ及び $C_6-C_{10}$ アリール基から成る群から選択される基である。）である。

上記において、 $R^1$ の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至5個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基」の具体例としては、例えば、 $R^2$ の定義における前記「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$

アリール基」、2-、3-若しくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-若しくは4-カルボキシフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシカルボニルフェニル、2-、3-若しくは4-エトキシカルボニルフェニル、2-、3-若しくは4-カルバモイルフェニル、2-、3-若しくは4-メチルカルバモイルフェニル、2-、3-若しくは4-ジメチルカルバモイルフェニル、2-、3-若しくは4-ニトロフェニル、2-、3-若しくは4-シクロペンチルフェニル、2-、3-若しくは4-シクロヘキシルフェニル、2-、3-若しくは4-フェノキシフェニル、2-、3-若しくは4-ジフェニル、2-、3-若しくは4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジベンジルオキシフェニル、3,5-ジベンジルオキシフェニル、2-、3-若しくは4-フェニルチオフェニル、5-ヒドロキシインデン-3-イル、5-ニトロインデン-3-イル、5-シクロヘキシルインデン-3-イル、5-フェニルインデン-3-イル、5-フェノキシインデン-3-イル、5-ベンジルオキシインデン-3-イル、5-フェニルチオインデン-3-イル、5-ヒドロキシインデン-2-イル、5-ニトロインデン-2-イル、5-シクロヘキシルインデン-2-イル、5-フェニルインデン-2-イル、5-フェノキシインデン-2-イル、5-ベンジルオキシインデン-2-イル、5-フェニルチオインデン-2-イル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、5-ニトロナフタレン-2-イル、5-シクロヘキシルナフタレン-2-イル、5-フェニルナフタレン-2-イル、5-フェノキシナフタレン-2-イル、5-ベンジルオキシナフタレン-2-イル、5-フェニルチオナフタレン-2-イル、5-ヒドロキシナフタレン-1-イル、5-ニトロナフタレン-1-イル、5-シクロヘキシルナフタレン-1-イル、5-フェニルナフタレン-1-イル、5-フェノキシナフタレン-1-イル、5-ベンジルオキシナフタレン-1-イル、5-フェニルチオナフタレン-1-イル基であり、であり、好適には、置換基群 a 及び b から選択される基で1乃至3個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基であり、更に好適には、1乃至3個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、置換基



群 a、並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$  アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基から成る群から選択される基である。) であり、より好適には、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、(該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロアルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基から成る群から選択される基である。) であり、更により好適には、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基 (該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、ニトロ基、及び  $C_6-C_{10}$  アリール基から成る群から選択される基である。) であり、更によりまた好適には、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル又は 2-ビフェニル基であり、特に好適には、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル又は 3, 4-ジクロロフェニル基である。

上記において、 $R^1$  の定義における「置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基」の具体例としては、例えば、 $R^2$  の定義における前記「置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基」、3-, 4-若しくは 5-ヒドロキシフラン-2-イル、2-, 4-若しくは 5-ヒドロキシフラン-3-イル、3-, 4-若しくは 5-ヒドロキシチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは 5-ニトロチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは 5-フェニルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは 5-ヒドロキシチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは 5-ニトロチオフェン-3-イル、2-, 4-

若しくは5-フェニルチオフェン-3-イル、1-, 2-若しくは3-ヒドロキシピリジン-4-イル、1-, 2-若しくは3-ニトロピリジン-4-イル、1-, 2-若しくは3-フェニルピリジン-4-イル基であり、好適には、1乃至3個置換された複素環基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ及び $C_6-C_{10}$ アリール基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1個置換された複素環基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ及び $C_6-C_{10}$ アリール基である。）であり、特に好適には、1個置換されたチエニル又はピリジル基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ及び $C_6-C_{10}$ アリール基である。）である。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（I）又は（II）は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無

機塩、 $\epsilon$ -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の一般式(I)又は(II)を有する化合物は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

本発明の一般式(I)又は(II)を有する化合物は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する場合がある。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)又は(II)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

上記における「エステル」とは、本発明の化合物(I)又は(II)は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」及び「カルボキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロ

イル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。); ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」; メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」; テトラヒド

ロピラン-2-イル、3-プロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラ

ルキル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような低級アルケニル基；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような低級アルキニル基；前記

「 $C_1-C_6$ ハロアルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3,4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「低級脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げることができる。

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、

「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキ

シメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシシメチル、エトキシカルボニルオキシシメチル、プロポキシカルボニルオキシシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシシメチル、ブトキシカルボニルオキシシメチル、イソブトキシカルボニルオキシシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（t-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）



プロピル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ヘキシル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ヘキシルのような(低級アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基；(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル]メチル、(2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基；等の「カルボニルオキシアルキル基」；フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；前記「低級脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基：1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1-(アシルオキシ)アルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。

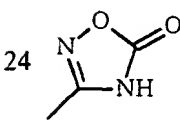
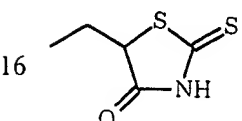
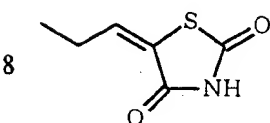
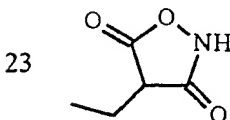
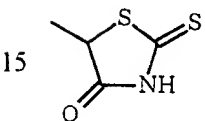
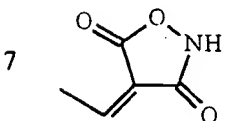
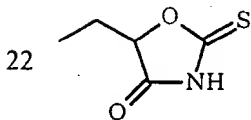
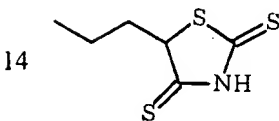
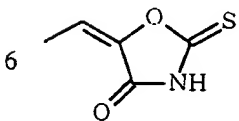
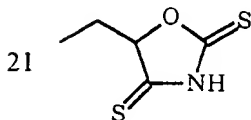
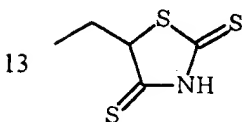
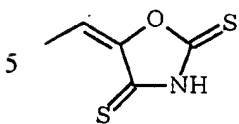
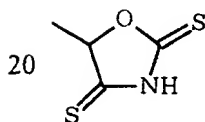
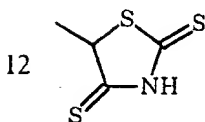
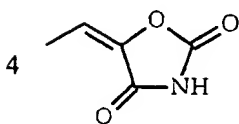
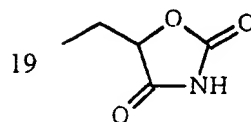
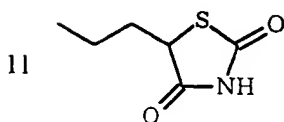
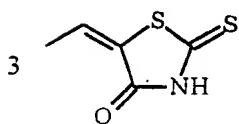
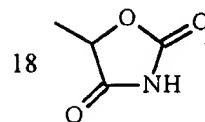
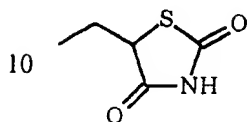
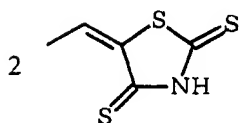
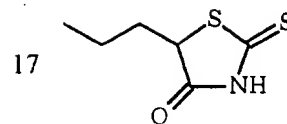
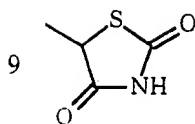
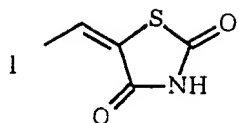
一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1,1-ジメチル-1-メトキシエチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」；メトキシカルボニルメチルのような「「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」」；シアノメチル、2-シアノエチルのような「シアノ「低級アルキル基」」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「「低級アルキル」チオメチル基」；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「「アリール」チオメチル基」；2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのような「ハロゲンで置換されていてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」」；2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「「アリール」スルホニル「低級アルキル基」」；前記「1-(アシルオキシ)「低級アルキル基」」；前記「フタリジル基」；前記「アリール基」；前記「低級アルキル基」；カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」；及びフェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができる。

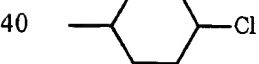
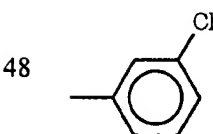
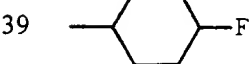
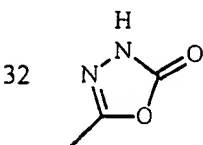
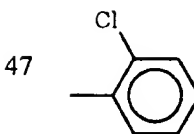
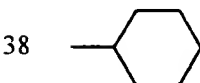
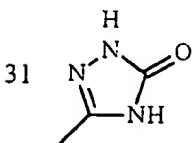
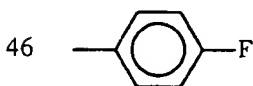
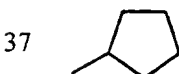
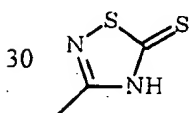
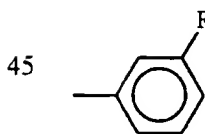
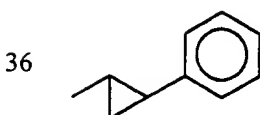
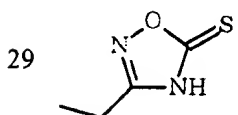
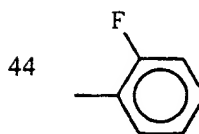
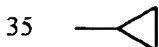
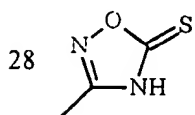
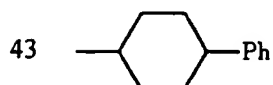
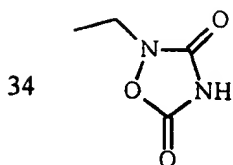
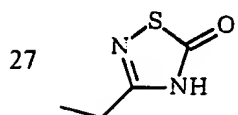
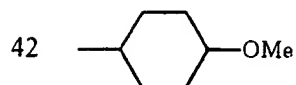
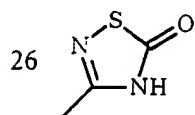
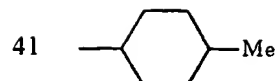
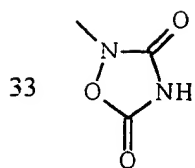
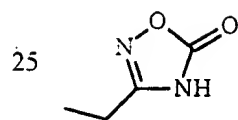
「その他の誘導体」とは、本発明の化合物(I)又は(II)が、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する場合、上記「薬理上許容される塩」及び上記「そのエステル」以外の誘導体にするので、その誘導体を示す。そのような誘導体としては、例えばアミド誘導体を挙げることができる。

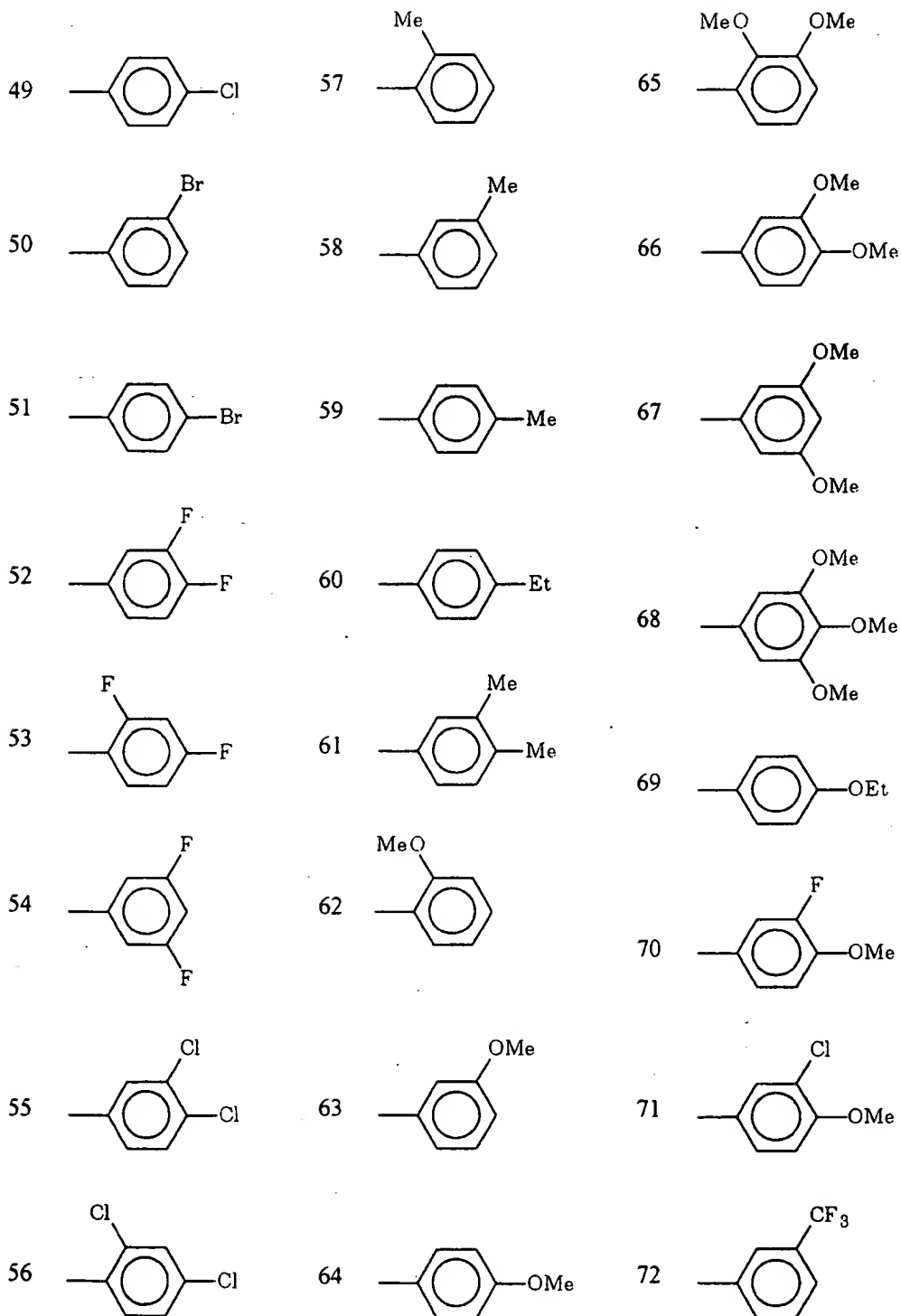
本発明の一般式(I)又は(II)を有する化合物の具体例としては、例えば、

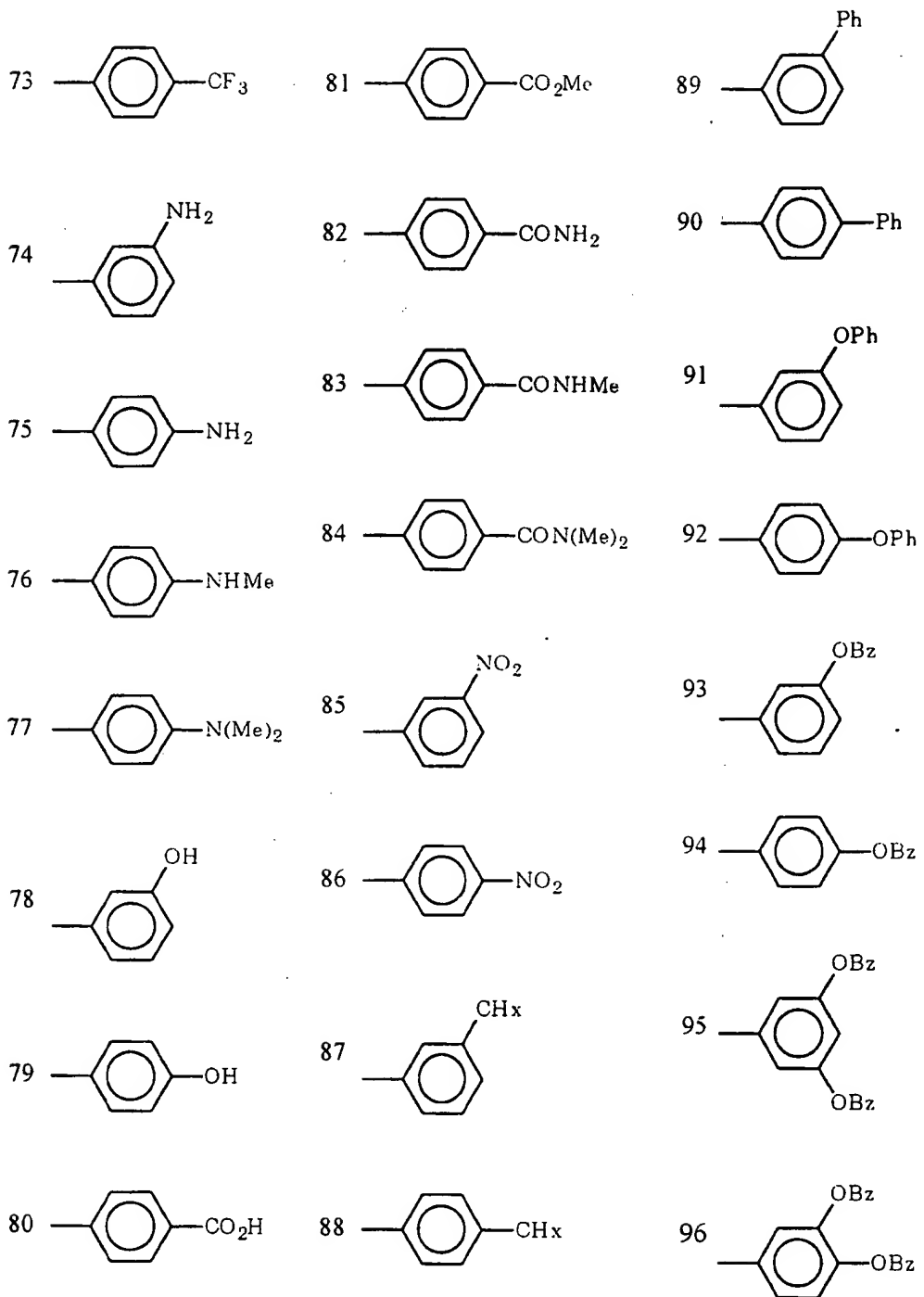
下記表 1 乃至表 3 に記載の化合物を挙げることができるが、本発明は、これらの化合物に限定されるものではない。なお、表 1 - 表 3 の化合物は、それぞれ式 (I I c)、(I I d)、(I I e) の構造式を有する。

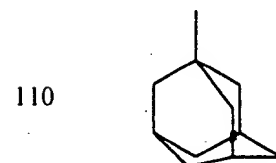
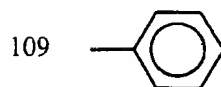
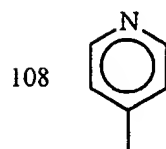
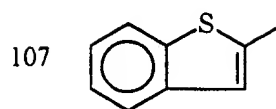
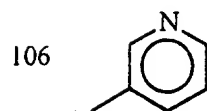
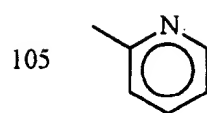
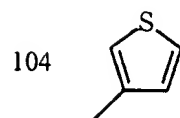
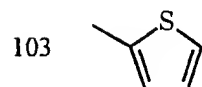
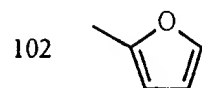
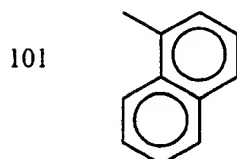
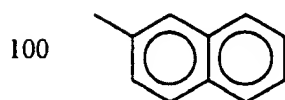
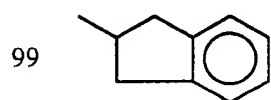
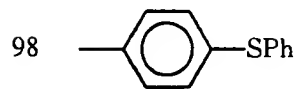
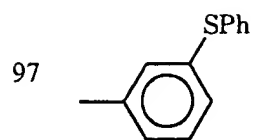
表 1 - 表 3 中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び A の置換基は、以下の基を示す。









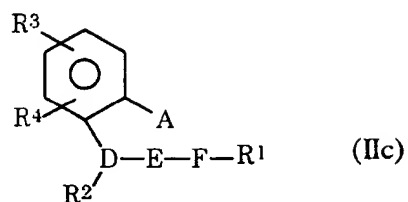




更に表中の略号は以下の通りである。

B z	:	ベンジル基
E t	:	エチル基
c H x	:	シクロヘキシル基
M e	:	メチル基
P h	:	フェニル基。

[表 1]



Compd.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	D	E	F
No.	置換基No.	置換基No.			置換基No.			
1-1	(38)	(38)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-2	(45)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-3	(46)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-4	(52)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-5	(64)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-6	(64)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-7	(108)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-8	(109)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-9	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-10	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

1-11	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
1-12	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
1-13	(109)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-14	(64)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-15	(64)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-16	(109)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-17	(109)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-18	(45)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-19	(46)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-20	(52)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-21	(64)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-22	(64)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-23	(108)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-24	(109)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-25	(109)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-26	(38)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-27	(44)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-28	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-29	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-30	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-31	(45)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-32	(45)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-33	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-34	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-35	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-36	(46)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-

1-37	(46)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-38	(48)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-39	(49)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-40	(49)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-41	(50)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-42	(51)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-43	(51)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-44	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-45	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-46	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-47	(52)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-48	(52)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-49	(53)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-50	(55)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-51	(55)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-52	(59)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-53	(62)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-54	(63)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-55	(63)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-56	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-57	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-58	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-59	(64)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-60	(64)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-61	(66)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-62	(68)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

1-63	(68)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-64	(70)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-65	(70)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-66	(86)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-67	(86)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-68	(101)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-69	(102)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-70	(103)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-71	(103)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-72	(106)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-73	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-74	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-75	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-76	(108)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-77	(108)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-78	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-79	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-80	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-81	(109)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-82	(109)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-83	(109)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-84	(64)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-85	(64)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-86	(109)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-87	(109)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-88	(45)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

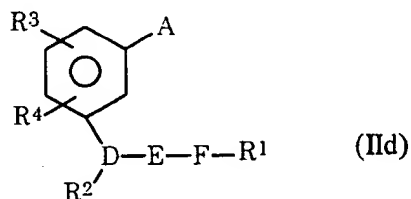
1-89	(46)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-90	(52)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-91	(64)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-92	(64)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-93	(108)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-94	(109)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-95	(109)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-96	(38)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-97	(44)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-98	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-99	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-100	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-101	(45)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-102	(45)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-103	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-104	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-105	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-106	(46)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-107	(46)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-108	(48)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-109	(49)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-110	(49)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-111	(50)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-112	(51)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-113	(51)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-114	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

1-115	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-116	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-117	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-118	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-119	(53)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-120	(55)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-121	(55)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-122	(59)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-123	(62)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-124	(63)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-125	(63)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-126	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-127	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-128	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-129	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-130	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-131	(66)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-132	(68)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-133	(68)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-134	(70)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-135	(70)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-136	(86)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-137	(86)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-138	(101)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-139	(102)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-140	(103)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

1-141	(103)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-142	(106)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-143	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-144	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-145	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-146	(108)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-147	(108)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-148	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-149	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-150	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-151	(109)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-152	(109)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
1-153	(45)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-154	(46)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-155	(52)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-156	(64)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-157	(64)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-158	(108)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-159	(109)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-160	(109)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-161	(45)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-162	(46)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-163	(52)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-164	(64)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-165	(64)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-166	(108)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

1-167	(109)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-168	(109)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-169	(45)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-170	(46)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-171	(52)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-172	(64)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-173	(64)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-174	(108)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-175	(109)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-176	(109)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-177	(109)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-178	(109)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-179	(109)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

[表 2]



Compd.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	D	E	F
No.	置換基No.	置換基No.			置換基No.			
2-1	(38)	(38)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2	(38)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3	(44)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-4	(45)	(46)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-5	(45)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-6	(45)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-7	(45)	(64)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-8	(45)	(109)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-9	(46)	(46)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-10	(46)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-11	(46)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-12	(46)	(64)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-13	(46)	(109)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-14	(48)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-15	(49)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-16	(49)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-17	(50)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-18	(51)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-19	(51)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-20	(52)	(46)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-21	(52)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-22	(52)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-23	(52)	(64)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-24	(52)	(109)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-25	(53)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-26	(55)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-27	(55)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-28	(59)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-29	(62)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-30	(63)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-31	(63)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-32	(64)	(46)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-33	(64)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-34	(64)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-35	(64)	(64)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-36	(64)	(109)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-37	(66)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-38	(68)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-39	(68)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-40	(70)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-41	(70)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-42	(86)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-43	(86)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-44	(101)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-45	(102)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-46	(103)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-47	(103)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-48	(106)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-49	(108)	(46)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-50	(108)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-51	(108)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-52	(108)	(64)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-53	(108)	(109)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-54	(109)	(38)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-55	(109)	(46)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-56	(109)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-57	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-58	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-59	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-60	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-61	(109)	(64)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-62	(109)	(109)	H	H	(1)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-63	(45)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-64	(46)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-65	(52)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-66	(64)	(64)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-67	(64)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-68	(108)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-69	(109)	(64)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-70	(109)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-71	(45)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-72	(45)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-73	(46)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-74	(46)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-75	(49)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-76	(51)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-77	(52)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-78	(52)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-79	(55)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-80	(63)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-81	(64)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-82	(64)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-83	(68)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-84	(70)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-85	(86)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-86	(103)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-87	(108)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-88	(108)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-89	(109)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-90	(109)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-91	(109)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-92	(109)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-93	(109)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-94	(64)	(64)	H	H	(4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-95	(64)	(109)	H	H	(4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-96	(109)	(64)	H	H	(4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-97	(109)	(109)	H	H	(4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-98	(64)	(64)	H	H	(5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-99	(64)	(109)	H	H	(5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-100	(109)	(64)	H	H	(5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-101	(109)	(109)	H	H	(5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-102	(64)	(64)	H	H	(6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-103	(64)	(109)	H	H	(6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-104	(109)	(64)	H	H	(6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-105	(109)	(109)	H	H	(6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-106	(64)	(64)	H	H	(7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-107	(64)	(109)	H	H	(7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-108	(109)	(64)	H	H	(7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-109	(109)	(109)	H	H	(7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-110	(64)	(64)	H	H	(8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-111	(64)	(109)	H	H	(8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-112	(109)	(64)	H	H	(8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-113	(109)	(109)	H	H	(8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-114	(38)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-115	(44)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-116	(45)	(46)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-117	(45)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-118	(45)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-119	(45)	(64)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-120	(45)	(109)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-121	(46)	(46)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-122	(46)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-123	(46)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-124	(46)	(64)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-125	(46)	(109)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-126	(48)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-127	(49)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-128	(49)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-129	(50)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-130	(51)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-131	(51)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-132	(52)	(46)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-133	(52)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-134	(52)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-135	(52)	(64)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-136	(52)	(109)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-137	(53)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-138	(55)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-139	(55)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-140	(59)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-141	(62)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-142	(63)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-143	(63)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-144	(64)	(46)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-145	(64)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-146	(64)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-147	(64)	(64)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-148	(64)	(109)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-149	(66)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-150	(68)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-151	(68)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-152	(70)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-153	(70)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-154	(86)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-155	(86)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-156	(101)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-157	(102)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-158	(103)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-159	(103)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-160	(106)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-161	(107)	(46)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-162	(108)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-163	(108)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-164	(108)	(64)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-165	(108)	(109)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-166	(109)	(46)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-167	(109)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-168	(109)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-169	(109)	(64)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-170	(109)	(109)	H	H	(9)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-171	(35)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-172	(35)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-173	(36)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-174	(36)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-175	(36)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	single bond
2-176	(36)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	single bond
2-177	(37)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-178	(37)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-179	(38)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-180	(38)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-181	(38)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-182	(38)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-183	(38)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-184	(38)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-185	(38)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-186	(38)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-187	(39)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-188	(39)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-189	(40)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-190	(40)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-191	(41)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-192	(41)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-193	(42)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-194	(42)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-195	(43)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-196	(43)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-197	(44)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-198	(44)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-199	(44)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-200	(44)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-201	(44)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-202	(44)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-203	(44)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-204	(45)	(37)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-205	(45)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-206	(45)	(44)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-207	(45)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-208	(45)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-209	(45)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-210	(45)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-211	(45)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-



2-212	(45)	(45)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-213	(45)	(45)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-214	(45)	(45)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-215	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-216	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-217	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-218	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-219	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-220	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-221	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-222	(45)	(46)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-223	(45)	(46)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-224	(45)	(46)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-225	(45)	(46)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-226	(45)	(46)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-227	(45)	(46)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-228	(45)	(46)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-229	(45)	(46)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-230	(45)	(46)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-231	(45)	(46)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-232	(45)	(47)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-233	(45)	(48)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-234	(45)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-235	(45)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-236	(45)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-237	(45)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

2-238	(45)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-239	(45)	(49)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-240	(45)	(49)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-241	(45)	(49)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-242	(45)	(50)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-243	(45)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-244	(45)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-245	(45)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-246	(45)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-247	(45)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-248	(45)	(51)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-249	(45)	(51)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-250	(45)	(51)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-251	(45)	(58)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-252	(45)	(59)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-253	(45)	(60)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-254	(45)	(62)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-255	(45)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-256	(45)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-257	(45)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-258	(45)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-259	(45)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-260	(45)	(63)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-261	(45)	(63)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-262	(45)	(63)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-263	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond

2-264	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-265	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-266	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-267	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-268	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-269	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-270	(45)	(64)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-271	(45)	(64)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-272	(45)	(64)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-273	(45)	(64)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-274	(45)	(64)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-275	(45)	(64)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-276	(45)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-277	(45)	(64)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-278	(45)	(64)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-279	(45)	(64)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-280	(45)	(65)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-281	(45)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-282	(45)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-283	(45)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-284	(45)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-285	(45)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-286	(45)	(66)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-287	(45)	(66)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-288	(45)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-289	(45)	(67)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-290	(45)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-291	(45)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-292	(45)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-293	(45)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-294	(45)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-295	(45)	(68)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-296	(45)	(68)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-297	(45)	(68)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-298	(45)	(69)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-299	(45)	(72)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-300	(45)	(73)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-301	(45)	(74)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-302	(45)	(75)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-303	(45)	(76)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-304	(45)	(77)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-305	(45)	(101)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-306	(45)	(102)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-307	(45)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-308	(45)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-309	(45)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-310	(45)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-311	(45)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-312	(45)	(103)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-313	(45)	(103)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-314	(45)	(103)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-315	(45)	(104)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-316	(45)	(105)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-317	(45)	(106)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-318	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-319	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-320	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-321	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-322	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-323	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-324	(45)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-325	(45)	(108)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-326	(45)	(108)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-327	(45)	(108)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-328	(45)	(108)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-329	(45)	(108)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-330	(45)	(108)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-331	(45)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-332	(45)	(108)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-333	(45)	(108)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-334	(45)	(108)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-335	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-336	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-337	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-338	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-339	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-340	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-341	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-

2-342	(45)	(109)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-343	(45)	(109)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-344	(45)	(109)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-345	(45)	(109)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-346	(45)	(109)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-347	(45)	(109)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-348	(45)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-349	(45)	(109)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-350	(45)	(109)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-351	(45)	(109)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-352	(46)	(37)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-353	(46)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-354	(46)	(44)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-355	(46)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-356	(46)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-357	(46)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-358	(46)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-359	(46)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-360	(46)	(45)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-361	(46)	(45)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-362	(46)	(45)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-363	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-364	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-365	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-366	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-367	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

2-368	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-369	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-370	(46)	(46)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-371	(46)	(46)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-372	(46)	(46)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-373	(46)	(46)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-374	(46)	(46)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-375	(46)	(46)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-376	(46)	(46)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-377	(46)	(46)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-378	(46)	(46)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-379	(46)	(46)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-380	(46)	(47)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-381	(46)	(48)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-382	(46)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-383	(46)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-384	(46)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-385	(46)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-386	(46)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-387	(46)	(49)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-388	(46)	(49)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-389	(46)	(49)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-390	(46)	(50)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-391	(46)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-392	(46)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-393	(46)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

2-394	(46)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-395	(46)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-396	(46)	(51)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-397	(46)	(51)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-398	(46)	(51)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-399	(46)	(58)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-400	(46)	(59)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-401	(46)	(60)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-402	(46)	(62)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-403	(46)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-404	(46)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-405	(46)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-406	(46)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-407	(46)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-408	(46)	(63)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-409	(46)	(63)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-410	(46)	(63)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-411	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-412	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-413	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-414	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-415	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-416	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-417	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-418	(46)	(64)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-419	(46)	(64)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-420	(46)	(64)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-421	(46)	(64)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-422	(46)	(64)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-423	(46)	(64)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-424	(46)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-425	(46)	(64)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-426	(46)	(64)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-427	(46)	(64)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-428	(46)	(65)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-429	(46)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-430	(46)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-431	(46)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-432	(46)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-433	(46)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-434	(46)	(66)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-435	(46)	(66)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-436	(46)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-437	(46)	(67)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-438	(46)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-439	(46)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-440	(46)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-441	(46)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-442	(46)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-443	(46)	(68)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-444	(46)	(68)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-445	(46)	(68)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-446	(46)	(69)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-447	(46)	(72)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-448	(46)	(73)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-449	(46)	(74)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-450	(46)	(75)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-451	(46)	(76)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-452	(46)	(77)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-453	(46)	(101)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-454	(46)	(102)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-455	(46)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-456	(46)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-457	(46)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me) -
2-458	(46)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me) -
2-459	(46)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me) -
2-460	(46)	(103)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-461	(46)	(103)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-462	(46)	(103)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-463	(46)	(104)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-464	(46)	(105)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-465	(46)	(106)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-466	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-467	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-468	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-469	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et) -
2-470	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me) -
2-471	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me) -

2-472	(46)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-473	(46)	(108)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-474	(46)	(108)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-475	(46)	(108)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-476	(46)	(108)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-477	(46)	(108)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-478	(46)	(108)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-479	(46)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-480	(46)	(108)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-481	(46)	(108)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-482	(46)	(108)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-483	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-484	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-485	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-486	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-487	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-488	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-489	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-490	(46)	(109)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-491	(46)	(109)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-492	(46)	(109)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-493	(46)	(109)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-494	(46)	(109)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-495	(46)	(109)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-496	(46)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-497	(46)	(109)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-

2-498	(46)	(109)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-499	(46)	(109)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-500	(47)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-501	(47)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-502	(47)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-503	(48)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-504	(48)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-505	(48)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-506	(48)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-507	(48)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-508	(48)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-509	(48)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-510	(49)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-511	(49)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-512	(49)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-513	(49)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-514	(49)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-515	(49)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-516	(49)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-517	(49)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-518	(49)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-519	(49)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-520	(49)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-521	(49)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-522	(50)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-523	(50)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-524	(50)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-525	(50)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-526	(50)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-527	(50)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-528	(50)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-529	(51)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-530	(51)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-531	(51)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-532	(51)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-533	(51)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-534	(51)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-535	(51)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-536	(51)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-537	(51)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-538	(51)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-539	(51)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-540	(51)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-541	(52)	(37)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-542	(52)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-543	(52)	(44)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-544	(52)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-545	(52)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-546	(52)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-547	(52)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-548	(52)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-549	(52)	(45)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-550	(52)	(45)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-551	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-552	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-553	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-554	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-555	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-556	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-557	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-558	(52)	(46)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-559	(52)	(46)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-560	(52)	(46)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-561	(52)	(46)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-562	(52)	(46)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-563	(52)	(46)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-564	(52)	(46)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-565	(52)	(46)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-566	(52)	(46)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-567	(52)	(46)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-568	(52)	(47)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-569	(52)	(48)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-570	(52)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-571	(52)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-572	(52)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-573	(52)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-574	(52)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-575	(52)	(49)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-576	(52)	(49)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-577	(52)	(49)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-578	(52)	(50)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-579	(52)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-580	(52)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-581	(52)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me) -
2-582	(52)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me) -
2-583	(52)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me) -
2-584	(52)	(51)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-585	(52)	(51)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-586	(52)	(51)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-587	(52)	(58)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-588	(52)	(59)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-589	(52)	(62)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-590	(52)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-591	(52)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-592	(52)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me) -
2-593	(52)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me) -
2-594	(52)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me) -
2-595	(52)	(63)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-596	(52)	(63)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-597	(52)	(63)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-598	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-599	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-600	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-601	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et) -

2-602	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-603	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-604	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-605	(52)	(64)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-606	(52)	(64)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-607	(52)	(64)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-608	(52)	(64)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-609	(52)	(64)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-610	(52)	(64)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-611	(52)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-612	(52)	(64)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-613	(52)	(64)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-614	(52)	(64)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-615	(52)	(65)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-616	(52)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-617	(52)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-618	(52)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-619	(52)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-620	(52)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-621	(52)	(66)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-622	(52)	(66)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-623	(52)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-624	(52)	(67)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-625	(52)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-626	(52)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-627	(52)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-



2-628	(52)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-629	(52)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-630	(52)	(68)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-631	(52)	(68)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-632	(52)	(68)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-633	(52)	(72)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-634	(52)	(73)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-635	(52)	(74)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-636	(52)	(75)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-637	(52)	(76)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-638	(52)	(77)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-639	(52)	(101)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-640	(52)	(102)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-641	(52)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-642	(52)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-643	(52)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-644	(52)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-645	(52)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-646	(52)	(103)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-647	(52)	(103)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-648	(52)	(103)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-649	(52)	(104)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-650	(52)	(105)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-651	(52)	(106)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-652	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-653	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -

2-654	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-655	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-656	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-657	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-658	(52)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-659	(52)	(108)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-660	(52)	(108)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-661	(52)	(108)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-662	(52)	(108)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-663	(52)	(108)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-664	(52)	(108)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-665	(52)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-666	(52)	(108)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-667	(52)	(108)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-668	(52)	(108)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-669	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-670	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-671	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-672	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-673	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-674	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-675	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-676	(52)	(109)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-677	(52)	(109)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-678	(52)	(109)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-679	(52)	(109)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-680	(52)	(109)	5-MeO H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-681	(52)	(109)	4-MeO 5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-682	(52)	(109)	H H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-683	(52)	(109)	H H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-684	(52)	(109)	H H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-685	(52)	(109)	H H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-686	(53)	(46)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-687	(53)	(64)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-688	(53)	(109)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-689	(53)	(64)	H H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-690	(53)	(109)	H H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-691	(54)	(64)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-692	(54)	(109)	H H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-693	(54)	(109)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-694	(55)	(45)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-695	(55)	(46)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-696	(55)	(49)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-697	(55)	(51)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-698	(55)	(63)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-699	(55)	(64)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-700	(55)	(66)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-701	(55)	(68)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-702	(55)	(108)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-703	(55)	(108)	H H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-704	(56)	(108)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-705	(55)	(109)	H H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-706	(55)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-707	(56)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-708	(57)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-709	(57)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-710	(57)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-711	(58)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-712	(58)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-713	(58)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-714	(59)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-715	(59)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-716	(59)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-717	(59)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-718	(59)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-719	(59)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-720	(60)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-721	(59)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-722	(60)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-723	(61)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-724	(61)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-725	(61)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-726	(62)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-727	(62)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-728	(62)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-729	(62)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-730	(62)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-731	(62)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-732	(62)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-733	(63)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-734	(63)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-735	(63)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-736	(63)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-737	(63)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-738	(63)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-739	(63)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-740	(63)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-741	(63)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-742	(63)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-743	(63)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-744	(63)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-745	(64)	(37)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-746	(64)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-747	(64)	(44)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-748	(64)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-749	(64)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-750	(64)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-751	(64)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-752	(64)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-753	(64)	(45)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-754	(64)	(45)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-755	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-756	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-757	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-758	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-759	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-760	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-761	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-762	(64)	(46)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-763	(64)	(46)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-764	(64)	(46)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-765	(64)	(46)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-766	(64)	(46)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-767	(64)	(46)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-768	(64)	(46)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-769	(64)	(46)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-770	(64)	(46)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-771	(64)	(46)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-772	(64)	(47)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-773	(64)	(48)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-774	(64)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-775	(64)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-776	(64)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-777	(64)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-778	(64)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-779	(64)	(49)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-780	(64)	(49)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-781	(64)	(49)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-782	(64)	(50)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-783	(64)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -

2-784	(64)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-785	(64)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-786	(64)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-787	(64)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-788	(64)	(51)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-789	(64)	(51)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-790	(64)	(51)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-791	(64)	(58)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-792	(64)	(59)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-793	(64)	(62)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-794	(64)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-795	(64)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-796	(64)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-797	(64)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-798	(64)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-799	(64)	(63)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-800	(64)	(63)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-801	(64)	(63)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-802	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-803	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-804	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-805	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-806	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-807	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-808	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-809	(64)	(64)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-810	(64)	(64)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-811	(64)	(64)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-812	(64)	(64)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-813	(64)	(64)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-814	(64)	(64)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-815	(64)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-816	(64)	(64)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-817	(64)	(64)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-818	(64)	(64)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-819	(64)	(65)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-820	(64)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-821	(64)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-822	(64)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-823	(64)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-824	(64)	(66)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-825	(64)	(66)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-826	(64)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-827	(64)	(67)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-828	(64)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-829	(64)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-830	(64)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-831	(64)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-832	(64)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-833	(64)	(68)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-834	(64)	(68)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-835	(64)	(68)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-



2-836	(64)	(72)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-837	(64)	(73)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-838	(64)	(74)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-839	(64)	(75)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-840	(64)	(76)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-841	(64)	(77)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-842	(64)	(101)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-843	(64)	(102)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-844	(64)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-845	(64)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-846	(64)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-847	(64)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-848	(64)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-849	(64)	(103)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-850	(64)	(103)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-851	(64)	(103)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-852	(64)	(104)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-853	(64)	(105)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-854	(64)	(106)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-855	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-856	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-857	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-858	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-859	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-860	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-861	(64)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-

## 100

2-862	(64)	(108)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-863	(64)	(108)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-864	(64)	(108)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-865	(64)	(108)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-866	(64)	(108)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-867	(64)	(108)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-868	(64)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-869	(64)	(108)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-870	(64)	(108)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-871	(64)	(108)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-872	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-873	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-874	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-875	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-876	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-877	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-878	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-879	(64)	(109)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-880	(64)	(109)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-881	(64)	(109)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-882	(64)	(109)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-883	(64)	(109)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-884	(64)	(109)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-885	(64)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-886	(64)	(109)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-887	(64)	(109)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-

2-888	(64)	(109)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-889	(65)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-890	(65)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-891	(66)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-892	(66)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-893	(66)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-894	(66)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-895	(66)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-896	(66)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-897	(66)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-898	(66)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-899	(67)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-900	(66)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-901	(67)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-902	(68)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-903	(68)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-904	(68)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-905	(68)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-906	(68)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-907	(68)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-908	(68)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-909	(68)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-910	(68)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-911	(68)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-912	(69)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-913	(70)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-914	(70)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-915	(70)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-916	(70)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-917	(70)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-918	(70)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-919	(70)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-920	(70)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-921	(70)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-922	(70)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-923	(70)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-924	(70)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-925	(71)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-926	(71)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-927	(72)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-928	(72)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-929	(72)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-930	(73)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-931	(73)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-932	(73)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-933	(74)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-934	(74)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-935	(75)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-936	(75)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-937	(75)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-938	(76)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-939	(76)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-940	(77)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-941	(77)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-942	(78)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-943	(78)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-944	(79)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-945	(79)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-946	(80)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-947	(80)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-948	(81)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-949	(81)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-950	(82)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-951	(82)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-952	(83)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-953	(83)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-954	(84)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-955	(84)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-956	(85)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-957	(85)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-958	(85)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-959	(86)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-960	(86)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-961	(86)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-962	(86)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-963	(86)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-964	(86)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-965	(86)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-966	(86)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-967	(86)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-968	(86)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
2-969	(86)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-970	(87)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-971	(86)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-972	(86)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
2-973	(86)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-974	(87)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-975	(88)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-976	(88)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-977	(88)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-978	(89)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-979	(89)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-980	(90)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-981	(90)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-982	(90)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-983	(90)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-984	(91)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-985	(91)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-986	(92)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-987	(92)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-988	(92)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-989	(93)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-990	(93)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-991	(94)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-992	(94)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-993	(95)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-994	(95)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-995	(95)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-996	(95)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-997	(96)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-998	(96)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-999	(96)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
2-1000	(96)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1001	(96)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
2-1002	(97)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1003	(97)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1004	(98)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1005	(98)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1006	(99)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1007	(99)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1008	(100)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1009	(100)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1010	(101)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1011	(101)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1012	(101)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1013	(101)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1014	(101)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1015	(101)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1016	(102)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1017	(102)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1018	(102)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1019	(102)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1020	(102)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1021	(102)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1022	(102)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1023	(103)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1024	(103)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1025	(103)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1026	(103)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1027	(103)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1028	(103)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1029	(103)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1030	(103)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1031	(103)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1032	(103)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1033	(103)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1034	(104)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1035	(104)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1036	(105)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1037	(105)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1038	(106)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1039	(106)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1040	(106)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1041	(106)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1042	(106)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1043	(106)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-



2-1044	(106)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1045	(107)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1046	(107)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1047	(108)	(37)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1048	(108)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1049	(108)	(44)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1050	(108)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1051	(108)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1052	(108)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1053	(108)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1054	(108)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1055	(108)	(45)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1056	(108)	(45)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1057	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1058	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1059	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1060	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1061	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1062	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1063	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1064	(108)	(46)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1065	(108)	(46)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1066	(108)	(46)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1067	(108)	(46)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1068	(108)	(46)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1069	(108)	(46)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1070	(108)	(46)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1071	(108)	(46)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1072	(108)	(46)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1073	(108)	(46)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1074	(108)	(47)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1075	(108)	(48)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1076	(108)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1077	(108)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1078	(108)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1079	(108)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1080	(108)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1081	(108)	(49)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1082	(108)	(49)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1083	(108)	(49)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1084	(108)	(50)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1085	(108)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1086	(108)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1087	(108)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1088	(108)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1089	(108)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1090	(108)	(51)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1091	(108)	(51)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1092	(108)	(51)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1093	(108)	(58)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1094	(108)	(59)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1095	(108)	(62)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1096	(108)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1097	(108)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1098	(108)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1099	(108)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1100	(108)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1101	(108)	(63)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1102	(108)	(63)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1103	(108)	(63)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1104	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1105	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1106	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1107	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1108	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1109	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1110	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1111	(108)	(64)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1112	(108)	(64)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1113	(108)	(64)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1114	(108)	(64)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1115	(108)	(64)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1116	(108)	(64)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1117	(108)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1118	(108)	(64)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1119	(108)	(64)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1120	(108)	(64)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1121	(108)	(65)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1122	(108)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1123	(108)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1124	(108)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1125	(108)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1126	(108)	(66)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1127	(108)	(66)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1128	(108)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1129	(108)	(67)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1130	(108)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1131	(108)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1132	(108)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1133	(108)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1134	(108)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1135	(108)	(68)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1136	(108)	(68)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1137	(108)	(68)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1138	(108)	(72)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1139	(108)	(73)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1140	(108)	(74)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1141	(108)	(75)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1142	(108)	(76)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1143	(108)	(77)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1144	(108)	(101)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1145	(108)	(102)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1146	(108)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1147	(108)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1148	(108)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1149	(108)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1150	(108)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1151	(108)	(103)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1152	(108)	(103)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1153	(108)	(103)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1154	(108)	(104)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1155	(108)	(105)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1156	(108)	(106)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1157	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1158	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1159	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1160	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1161	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1162	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1163	(108)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1164	(108)	(108)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1165	(108)	(108)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1166	(108)	(108)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1167	(108)	(108)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1168	(108)	(108)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1169	(108)	(108)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1170	(108)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1171	(108)	(108)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1172	(108)	(108)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1173	(108)	(108)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-

2-1174	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1175	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1176	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1177	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1178	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1179	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1180	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1181	(108)	(109)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1182	(108)	(109)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1183	(108)	(109)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1184	(108)	(109)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1185	(108)	(109)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1186	(108)	(109)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1187	(108)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1188	(108)	(109)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1189	(108)	(109)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1190	(108)	(109)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1191	(109)	(37)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1192	(109)	(38)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1193	(109)	(44)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1194	(109)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1195	(109)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1196	(109)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1197	(109)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1198	(109)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1199	(109)	(45)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1200	(109)	(45)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1201	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1202	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1203	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1204	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1205	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1206	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1207	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1208	(109)	(46)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1209	(109)	(46)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1210	(109)	(46)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1211	(109)	(46)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1212	(109)	(46)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1213	(109)	(46)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1214	(109)	(46)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1215	(109)	(46)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1216	(109)	(46)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1217	(109)	(46)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1218	(109)	(47)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1219	(109)	(48)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1220	(109)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1221	(109)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1222	(109)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1223	(109)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1224	(109)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1225	(109)	(49)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1226	(109)	(49)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1227	(109)	(49)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1228	(109)	(50)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1229	(109)	(50)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1230	(109)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1231	(109)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1232	(109)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1233	(109)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1234	(109)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1235	(109)	(51)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1236	(109)	(51)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1237	(109)	(51)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1238	(109)	(58)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1239	(109)	(59)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1240	(109)	(62)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1241	(109)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1242	(109)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1243	(109)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1244	(109)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1245	(109)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1246	(109)	(63)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1247	(109)	(63)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1248	(109)	(63)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1249	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1250	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1251	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-1252	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1253	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1254	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1255	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1256	(109)	(64)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1257	(109)	(64)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1258	(109)	(64)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1259	(109)	(64)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1260	(109)	(64)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1261	(109)	(64)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1262	(109)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1263	(109)	(64)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1264	(109)	(64)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1265	(109)	(64)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1266	(109)	(65)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1267	(109)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1268	(109)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1269	(109)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1270	(109)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1271	(109)	(66)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1272	(109)	(66)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1273	(109)	(66)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1274	(109)	(67)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1275	(109)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1276	(109)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1277	(109)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

2-1278	(109)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1279	(109)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1280	(109)	(68)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1281	(109)	(68)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1282	(109)	(68)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1283	(109)	(72)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1284	(109)	(73)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1285	(109)	(74)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1286	(109)	(75)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1287	(109)	(76)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1288	(109)	(77)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1289	(109)	(101)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1290	(109)	(102)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1291	(109)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1292	(109)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1293	(109)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1294	(109)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1295	(109)	(103)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1296	(109)	(103)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1297	(109)	(103)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1298	(109)	(103)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1299	(109)	(104)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1300	(109)	(105)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1301	(109)	(106)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1302	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1303	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -

2-1304	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1305	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1306	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1307	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1308	(109)	(108)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1309	(109)	(108)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1310	(109)	(108)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1311	(109)	(108)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1312	(109)	(108)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1313	(109)	(108)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1314	(109)	(108)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1315	(109)	(108)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1316	(109)	(108)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1317	(109)	(108)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1318	(109)	(108)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1319	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	single bond
2-1320	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1321	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1322	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1323	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1324	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1325	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1326	(109)	(109)	4-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1327	(109)	(109)	5-F	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1328	(109)	(109)	4-Cl	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1329	(109)	(109)	4-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1330	(109)	(109)	5-MeO	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1331	(109)	(109)	4-MeO	5-MeO	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1332	(109)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1333	(109)	(109)	H	H	(10)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1334	(109)	(109)	H	H	(10)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1335	(109)	(109)	H	H	(10)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1336	(64)	(64)	H	H	(11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1337	(64)	(109)	H	H	(11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1338	(109)	(64)	H	H	(11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1339	(109)	(109)	H	H	(11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1340	(45)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1341	(45)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1342	(46)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1343	(46)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1344	(49)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1345	(51)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1346	(52)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1347	(52)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1348	(55)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1349	(63)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1350	(64)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1351	(64)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1352	(68)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1353	(70)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1354	(86)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1355	(103)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1356	(108)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1357	(108)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1358	(109)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1359	(109)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1360	(37)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1361	(38)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1362	(38)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1363	(44)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1364	(44)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1365	(45)	(45)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1366	(45)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1367	(45)	(49)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1368	(45)	(51)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1369	(45)	(63)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1370	(45)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1371	(45)	(66)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1372	(45)	(68)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1373	(45)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1374	(45)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-1375	(46)	(45)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1376	(46)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1377	(46)	(49)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1378	(46)	(51)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1379	(46)	(63)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1380	(46)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1381	(46)	(66)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

2-1382	(46)	(68)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1383	(46)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1384	(46)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1385	(47)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1386	(48)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1387	(48)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1388	(49)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1389	(49)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1390	(49)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1391	(49)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1392	(49)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1393	(50)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1394	(50)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1395	(51)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1396	(51)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1397	(51)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1398	(51)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1399	(51)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1400	(52)	(45)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1401	(52)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1402	(52)	(49)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1403	(52)	(51)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1404	(52)	(63)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1405	(52)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1406	(52)	(66)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1407	(52)	(68)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1408	(52)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1409	(52)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-1410	(53)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1411	(53)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1412	(55)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1413	(55)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1414	(55)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1415	(55)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-1416	(55)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-1417	(57)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1418	(58)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1419	(59)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1420	(59)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1421	(62)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1422	(62)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1423	(63)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1424	(63)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1425	(63)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1426	(63)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-1427	(63)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-1428	(64)	(45)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1429	(64)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1430	(64)	(49)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1431	(64)	(51)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1432	(64)	(63)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-1433	(64)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

2-1434	(64)	(66)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1435	(64)	(68)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1436	(64)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1437	(64)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1438	(66)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1439	(66)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1440	(68)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1441	(68)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1442	(68)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1443	(68)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1444	(69)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1445	(70)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1446	(70)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1447	(70)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1448	(70)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1449	(73)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1450	(75)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1451	(76)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1452	(85)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1453	(86)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1454	(86)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1455	(86)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1456	(86)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1457	(88)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1458	(90)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1459	(92)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-1460	(95)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1461	(101)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1462	(101)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1463	(102)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1464	(102)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1465	(103)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1466	(103)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1467	(103)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1468	(103)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1469	(106)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1470	(106)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1471	(108)	(45)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1472	(108)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1473	(108)	(49)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1474	(108)	(51)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1475	(108)	(63)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1476	(108)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1477	(108)	(66)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1478	(108)	(68)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1479	(108)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1480	(108)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1481	(109)	(45)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1482	(109)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1483	(109)	(49)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1484	(109)	(51)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1485	(109)	(63)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1486	(109)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1487	(109)	(66)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1488	(109)	(68)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1489	(109)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1490	(109)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1491	(64)	(64)	H	H	(14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1492	(64)	(109)	H	H	(14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1493	(109)	(64)	H	H	(14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1494	(109)	(109)	H	H	(14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1495	(38)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1496	(44)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1497	(45)	(46)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1498	(45)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1499	(45)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1500	(45)	(64)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1501	(45)	(109)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1502	(46)	(46)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1503	(46)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1504	(46)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1505	(46)	(64)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1506	(46)	(109)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1507	(48)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1508	(49)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1509	(49)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1510	(50)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1511	(51)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1512	(51)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1513	(52)	(46)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1514	(52)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1515	(52)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1516	(52)	(64)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1517	(52)	(109)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1518	(53)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1519	(55)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1520	(55)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1521	(59)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1522	(62)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1523	(63)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1524	(63)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1525	(64)	(46)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1526	(64)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1527	(64)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1528	(64)	(64)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1529	(64)	(109)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1530	(66)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1531	(68)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1532	(68)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1533	(70)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1534	(70)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1535	(86)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1536	(86)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1537	(101)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1538	(102)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1539	(103)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1540	(103)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1541	(106)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1542	(108)	(46)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1543	(108)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1544	(108)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1545	(108)	(64)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1546	(108)	(109)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1547	(109)	(46)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1548	(109)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1549	(109)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1550	(109)	(64)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1551	(109)	(109)	H	H	(15)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1552	(36)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1553	(36)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	single bond
2-1554	(37)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1555	(38)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1556	(38)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1557	(38)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1558	(38)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1559	(38)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1560	(44)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1561	(44)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1562	(44)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1563	(44)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-1564	(44)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1565	(45)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1566	(45)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1567	(45)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1568	(45)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1569	(45)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1570	(45)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1571	(45)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1572	(45)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1573	(45)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1574	(45)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1575	(45)	(45)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1576	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1577	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1578	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1579	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1580	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1581	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1582	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1583	(45)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1584	(45)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1585	(45)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1586	(45)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1587	(45)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1588	(45)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1589	(45)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-1590	(45)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1591	(45)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1592	(45)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1593	(45)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1594	(45)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1595	(45)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1596	(45)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1597	(45)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1598	(45)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1599	(45)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1600	(45)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1601	(45)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1602	(45)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1603	(45)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1604	(45)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1605	(45)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1606	(45)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1607	(45)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1608	(45)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1609	(45)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1610	(45)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1611	(45)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1612	(45)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1613	(45)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1614	(45)	(60)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1615	(45)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1616	(45)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1617	(45)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1618	(45)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1619	(45)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1620	(45)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1621	(45)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1622	(45)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1623	(45)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1624	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1625	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1626	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1627	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1628	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1629	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1630	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1631	(45)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1632	(45)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1633	(45)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1634	(45)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1635	(45)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1636	(45)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1637	(45)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1638	(45)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1639	(45)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1640	(45)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1641	(45)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1642	(45)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1643	(45)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1644	(45)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1645	(45)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1646	(45)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1647	(45)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1648	(45)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1649	(45)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1650	(45)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1651	(45)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1652	(45)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1653	(45)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1654	(45)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1655	(45)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1656	(45)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1657	(45)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1658	(45)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1659	(45)	(69)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1660	(45)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1661	(45)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1662	(45)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1663	(45)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1664	(45)	(103)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1665	(45)	(108)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1666	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1667	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -



2-1668	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1669	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1670	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1671	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1672	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1673	(45)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1674	(45)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1675	(45)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1676	(45)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1677	(45)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1678	(45)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1679	(45)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1680	(45)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1681	(45)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1682	(45)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1683	(46)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1684	(46)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1685	(46)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1686	(46)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1687	(46)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1688	(46)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1689	(46)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1690	(46)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1691	(46)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1692	(46)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1693	(46)	(45)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-1694	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1695	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1696	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1697	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1698	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1699	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1700	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1701	(46)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1702	(46)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1703	(46)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1704	(46)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1705	(46)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1706	(46)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1707	(46)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1708	(46)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1709	(46)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1710	(46)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1711	(46)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1712	(46)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1713	(46)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1714	(46)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1715	(46)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1716	(46)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1717	(46)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1718	(46)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1719	(46)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1720	(46)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1721	(46)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1722	(46)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1723	(46)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1724	(46)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1725	(46)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1726	(46)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1727	(46)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1728	(46)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1729	(46)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1730	(46)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1731	(46)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1732	(46)	(60)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1733	(46)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1734	(46)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1735	(46)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1736	(46)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1737	(46)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1738	(46)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1739	(46)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1740	(46)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1741	(46)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1742	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1743	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1744	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1745	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-

2-1746	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1747	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1748	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1749	(46)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1750	(46)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1751	(46)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1752	(46)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1753	(46)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1754	(46)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1755	(46)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1756	(46)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1757	(46)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1758	(46)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1759	(46)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1760	(46)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1761	(46)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1762	(46)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1763	(46)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1764	(46)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1765	(46)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1766	(46)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1767	(46)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1768	(46)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1769	(46)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1770	(46)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1771	(46)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

2-1772	(46)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1773	(46)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1774	(46)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1775	(46)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1776	(46)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1777	(46)	(69)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1778	(46)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1779	(46)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1780	(46)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1781	(46)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1782	(46)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1783	(46)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1784	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1785	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1786	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1787	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1788	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1789	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1790	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1791	(46)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1792	(46)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1793	(46)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1794	(46)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1795	(46)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1796	(46)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1797	(46)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-1798	(46)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1799	(46)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1800	(46)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1801	(47)	(64)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1802	(47)	(109)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1803	(48)	(46)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1804	(48)	(64)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1805	(48)	(109)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1806	(48)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1807	(48)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1808	(49)	(45)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1809	(49)	(46)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1810	(49)	(49)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1811	(49)	(51)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1812	(49)	(63)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1813	(49)	(64)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1814	(49)	(66)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1815	(49)	(68)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1816	(49)	(109)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1817	(49)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1818	(50)	(46)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1819	(50)	(64)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1820	(50)	(109)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-
2-1821	(50)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1822	(50)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1823	(51)	(45)	H	H	(16)		-CH- -NH-	-CH(Me)-

2-1824	(51)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1825	(51)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1826	(51)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1827	(51)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1828	(51)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1829	(51)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1830	(51)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1831	(51)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1832	(51)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1833	(52)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1834	(52)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1835	(52)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1836	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1837	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1838	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1839	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1840	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1841	(52)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1842	(52)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1843	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1844	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1845	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1846	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1847	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1848	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1849	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-

2-1850	(52)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1851	(52)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1852	(52)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1853	(52)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1854	(52)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1855	(52)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1856	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1857	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1858	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1859	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1860	(52)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1861	(52)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1862	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1863	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1864	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1865	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1866	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1867	(52)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1868	(52)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1869	(52)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1870	(52)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1871	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1872	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1873	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1874	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1875	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-



2-1876	(52)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1877	(52)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1878	(52)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1879	(52)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1880	(52)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1881	(52)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1882	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1883	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1884	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1885	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1886	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1887	(52)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1888	(52)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1889	(52)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1890	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1891	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1892	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1893	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1894	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1895	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1896	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1897	(52)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1898	(52)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1899	(52)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1900	(52)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1901	(52)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1902	(52)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1903	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1904	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1905	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1906	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1907	(52)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1908	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1909	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1910	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1911	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1912	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1913	(52)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1914	(52)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1915	(52)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1916	(52)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1917	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1918	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1919	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1920	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1921	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1922	(52)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1923	(52)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1924	(52)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1925	(52)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1926	(52)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1927	(52)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1928	(52)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1929	(52)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1930	(52)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1931	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1932	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1933	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1934	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1935	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1936	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1937	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1938	(52)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1939	(52)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1940	(52)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1941	(52)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1942	(52)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1943	(52)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1944	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1945	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1946	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1947	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1948	(53)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1949	(53)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1950	(53)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1951	(53)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1952	(53)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1953	(55)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1954	(55)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1955	(55)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1956	(55)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1957	(55)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1958	(55)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1959	(55)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1960	(55)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1961	(55)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1962	(55)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1963	(57)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1964	(57)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1965	(58)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1966	(58)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1967	(59)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1968	(59)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1969	(59)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1970	(59)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1971	(59)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1972	(62)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1973	(62)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1974	(62)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1975	(62)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1976	(62)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1977	(63)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1978	(63)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1979	(63)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1980	(63)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1981	(63)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1982	(63)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1983	(63)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1984	(63)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1985	(63)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1986	(63)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1987	(64)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1988	(64)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1989	(64)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1990	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1991	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1992	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1993	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1994	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1995	(64)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1996	(64)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1997	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1998	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1999	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2000	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2001	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2002	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2003	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2004	(64)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2005	(64)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2006	(64)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2007	(64)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2008	(64)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2009	(64)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2010	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2011	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2012	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2013	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2014	(64)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2015	(64)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2016	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2017	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2018	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2019	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2020	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2021	(64)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2022	(64)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2023	(64)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2024	(64)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2025	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2026	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2027	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2028	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2029	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2030	(64)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2031	(64)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2032	(64)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2033	(64)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2034	(64)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2035	(64)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2036	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2037	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2038	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2039	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2040	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2041	(64)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2042	(64)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2043	(64)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2044	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2045	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2046	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2047	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2048	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2049	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2050	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2051	(64)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2052	(64)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2053	(64)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2054	(64)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2055	(64)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2056	(64)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2057	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-2058	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2059	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2060	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2061	(64)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2062	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2063	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2064	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2065	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2066	(64)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2067	(64)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2068	(64)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2069	(64)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2070	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2071	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2072	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2073	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2074	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2075	(64)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2076	(64)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2077	(64)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2078	(64)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2079	(64)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2080	(64)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2081	(64)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2082	(64)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2083	(64)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-2084	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2085	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2086	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2087	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2088	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2089	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2090	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2091	(64)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2092	(64)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2093	(64)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2094	(64)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2095	(64)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2096	(64)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2097	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2098	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2099	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2100	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2101	(66)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2102	(66)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2103	(66)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2104	(66)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2105	(66)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2106	(68)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2107	(68)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2108	(68)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2109	(68)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1824	(51)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1825	(51)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1826	(51)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1827	(51)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1828	(51)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1829	(51)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1830	(51)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1831	(51)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1832	(51)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1833	(52)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1834	(52)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1835	(52)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1836	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1837	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1838	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1839	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1840	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1841	(52)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1842	(52)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1843	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1844	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1845	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1846	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1847	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1848	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1849	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-

2-1850	(52)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1851	(52)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1852	(52)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1853	(52)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1854	(52)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1855	(52)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1856	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1857	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1858	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1859	(52)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1860	(52)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1861	(52)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1862	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1863	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1864	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1865	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1866	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1867	(52)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1868	(52)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1869	(52)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1870	(52)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1871	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1872	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1873	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1874	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1875	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-

2-1876	(52)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1877	(52)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1878	(52)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1879	(52)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1880	(52)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1881	(52)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1882	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1883	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1884	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1885	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1886	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1887	(52)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1888	(52)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1889	(52)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1890	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1891	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1892	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1893	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1894	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1895	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1896	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1897	(52)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1898	(52)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1899	(52)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1900	(52)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1901	(52)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1902	(52)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1903	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1904	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1905	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1906	(52)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1907	(52)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1908	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1909	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1910	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1911	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1912	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1913	(52)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1914	(52)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1915	(52)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1916	(52)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1917	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1918	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1919	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1920	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1921	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1922	(52)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1923	(52)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1924	(52)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1925	(52)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1926	(52)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1927	(52)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1928	(52)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1929	(52)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1930	(52)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1931	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1932	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1933	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1934	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1935	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1936	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1937	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1938	(52)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1939	(52)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1940	(52)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1941	(52)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1942	(52)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1943	(52)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1944	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1945	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-1946	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-1947	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1948	(53)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1949	(53)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1950	(53)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1951	(53)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1952	(53)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1953	(55)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1954	(55)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1955	(55)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1956	(55)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1957	(55)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1958	(55)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1959	(55)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1960	(55)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1961	(55)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1962	(55)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1963	(57)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1964	(57)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1965	(58)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1966	(58)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1967	(59)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1968	(59)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1969	(59)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1970	(59)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1971	(59)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1972	(62)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1973	(62)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1974	(62)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1975	(62)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1976	(62)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1977	(63)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1978	(63)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1979	(63)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-1980	(63)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1981	(63)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1982	(63)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1983	(63)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1984	(63)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1985	(63)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1986	(63)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-1987	(64)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1988	(64)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1989	(64)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1990	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1991	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1992	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1993	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1994	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-1995	(64)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1996	(64)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1997	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-1998	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-1999	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2000	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2001	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2002	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2003	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2004	(64)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2005	(64)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-2006	(64)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2007	(64)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2008	(64)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2009	(64)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2010	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2011	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2012	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2013	(64)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2014	(64)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2015	(64)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2016	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2017	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2018	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2019	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2020	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2021	(64)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2022	(64)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2023	(64)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2024	(64)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2025	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2026	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2027	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2028	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2029	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2030	(64)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2031	(64)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2032	(64)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2033	(64)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2034	(64)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2035	(64)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2036	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2037	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2038	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2039	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2040	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2041	(64)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2042	(64)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2043	(64)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2044	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2045	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2046	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2047	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2048	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2049	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2050	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2051	(64)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2052	(64)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2053	(64)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2054	(64)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2055	(64)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2056	(64)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2057	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-2058	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2059	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2060	(64)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2061	(64)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2062	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2063	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2064	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2065	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2066	(64)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2067	(64)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2068	(64)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2069	(64)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2070	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2071	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2072	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2073	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2074	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2075	(64)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2076	(64)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2077	(64)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2078	(64)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2079	(64)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2080	(64)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2081	(64)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2082	(64)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2083	(64)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2084	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2085	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2086	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2087	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2088	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2089	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2090	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2091	(64)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2092	(64)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2093	(64)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2094	(64)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2095	(64)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2096	(64)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2097	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2098	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2099	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2100	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2101	(66)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2102	(66)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2103	(66)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2104	(66)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2105	(66)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2106	(68)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2107	(68)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2108	(68)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2109	(68)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2110	(68)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2111	(68)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2112	(68)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2113	(68)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2114	(68)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2115	(68)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2116	(69)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2117	(70)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2118	(70)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2119	(70)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2120	(70)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2121	(70)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2122	(70)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2123	(70)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2124	(70)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2125	(70)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2126	(70)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2127	(73)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2128	(73)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2129	(75)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2130	(75)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2131	(76)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2132	(85)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2133	(85)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2134	(86)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2135	(86)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2136	(86)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2137	(86)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2138	(86)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2139	(86)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2140	(86)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2141	(86)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2142	(86)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2143	(86)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2144	(88)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2145	(88)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2146	(90)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2147	(92)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2148	(95)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2149	(101)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2150	(101)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2151	(101)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2152	(101)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2153	(101)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2154	(102)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2155	(102)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2156	(102)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2157	(102)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2158	(102)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2159	(103)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2160	(103)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2161	(103)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2162	(103)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2163	(103)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2164	(103)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2165	(103)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2166	(103)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2167	(103)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2168	(106)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2169	(106)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2170	(106)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2171	(106)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2172	(106)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2173	(107)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2174	(108)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2175	(108)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2176	(108)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2177	(108)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2178	(108)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2179	(108)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2180	(108)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2181	(108)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2182	(108)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2183	(108)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2184	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2185	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2186	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2187	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-

2-2188	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2189	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2190	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2191	(108)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2192	(108)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2193	(108)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2194	(108)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2195	(108)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2196	(108)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2197	(108)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2198	(108)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2199	(108)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2200	(108)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2201	(108)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2202	(108)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2203	(108)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2204	(108)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2205	(108)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2206	(108)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2207	(108)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2208	(108)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2209	(108)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2210	(108)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2211	(108)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2212	(108)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2213	(108)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-2214	(108)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2215	(108)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2216	(108)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2217	(108)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2218	(108)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2219	(108)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2220	(108)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2221	(108)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2222	(108)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2223	(108)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2224	(108)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2225	(108)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2226	(108)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2227	(108)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2228	(108)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2229	(108)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2230	(108)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2231	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2232	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2233	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2234	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2235	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2236	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2237	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2238	(108)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2239	(108)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2240	(108)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2241	(108)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2242	(108)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2243	(108)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2244	(108)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2245	(108)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2246	(108)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2247	(108)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2248	(108)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2249	(108)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2250	(108)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2251	(108)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2252	(108)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2253	(108)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2254	(108)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2255	(108)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2256	(108)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2257	(108)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2258	(108)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2259	(108)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2260	(108)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2261	(108)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2262	(108)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2263	(108)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2264	(108)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2265	(108)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2266	(108)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2267	(108)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2268	(108)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2269	(108)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2270	(108)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2271	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2272	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2273	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2274	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2275	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2276	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2277	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2278	(108)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2279	(108)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2280	(108)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2281	(108)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2282	(108)	(109)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2283	(108)	(109)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2284	(108)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2285	(108)	(109)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2286	(108)	(109)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2287	(108)	(109)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2288	(109)	(37)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2289	(109)	(38)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2290	(109)	(44)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2291	(109)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -

2-2292	(109)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2293	(109)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2294	(109)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2295	(109)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2296	(109)	(45)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2297	(109)	(45)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2298	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2299	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2300	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2301	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2302	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2303	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2304	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2305	(109)	(46)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2306	(109)	(46)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2307	(109)	(46)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2308	(109)	(46)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2309	(109)	(46)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2310	(109)	(46)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2311	(109)	(46)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2312	(109)	(46)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2313	(109)	(46)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2314	(109)	(46)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2315	(109)	(47)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2316	(109)	(48)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2317	(109)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -

2-2318	(109)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2319	(109)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2320	(109)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2321	(109)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2322	(109)	(49)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2323	(109)	(49)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2324	(109)	(49)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2325	(109)	(50)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2326	(109)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2327	(109)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2328	(109)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2329	(109)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2330	(109)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2331	(109)	(51)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2332	(109)	(51)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2333	(109)	(51)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2334	(109)	(58)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2335	(109)	(59)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2336	(109)	(62)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2337	(109)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2338	(109)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2339	(109)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2340	(109)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2341	(109)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2342	(109)	(63)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2343	(109)	(63)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2344	(109)	(63)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2345	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2346	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2347	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2348	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2349	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2350	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2351	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2352	(109)	(64)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2353	(109)	(64)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2354	(109)	(64)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2355	(109)	(64)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2356	(109)	(64)	5-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2357	(109)	(64)	4-MeO	5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2358	(109)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2359	(109)	(64)	H	H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2360	(109)	(64)	H	H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2361	(109)	(64)	H	H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2362	(109)	(65)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2363	(109)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2364	(109)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2365	(109)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2366	(109)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2367	(109)	(66)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2368	(109)	(66)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2369	(109)	(66)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-2370	(109)	(67)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2371	(109)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2372	(109)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2373	(109)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2374	(109)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2375	(109)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2376	(109)	(68)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2377	(109)	(68)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2378	(109)	(68)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2379	(109)	(72)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2380	(109)	(73)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2381	(109)	(74)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2382	(109)	(75)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2383	(109)	(76)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2384	(109)	(77)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2385	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	single bond
2-2386	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2387	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2388	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-2389	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-2390	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-2391	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2392	(109)	(109)	4-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2393	(109)	(109)	5-F	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2394	(109)	(109)	4-Cl	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2395	(109)	(109)	4-MeO	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2396	(109)	(109)	5-MeO H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2397	(109)	(109)	4-MeO 5-MeO	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2398	(109)	(109)	H H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2399	(109)	(109)	H H	(16)	N	-O-	-CH(Me)-
2-2400	(109)	(109)	H H	(16)	N	-S-	-CH(Me)-
2-2401	(109)	(109)	H H	(16)	N	-NHCO-	-CH(Me)-
2-2402	(64)	(64)	H H	(17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2403	(64)	(109)	H H	(17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2404	(109)	(64)	H H	(17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2405	(109)	(109)	H H	(17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2406	(45)	(109)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2407	(46)	(109)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2408	(52)	(109)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2409	(64)	(64)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2410	(64)	(109)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2411	(108)	(109)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2412	(109)	(64)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2413	(109)	(109)	H H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2414	(38)	(109)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2415	(44)	(109)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2416	(45)	(46)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2417	(45)	(64)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2418	(45)	(109)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2419	(45)	(64)	H H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2420	(46)	(46)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2421	(46)	(64)	H H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



2-2422	(46)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2423	(46)	(64)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2424	(46)	(109)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2425	(48)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2426	(49)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2427	(49)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2428	(50)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2429	(51)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2430	(51)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2431	(52)	(46)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2432	(52)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2433	(52)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2434	(52)	(64)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2435	(52)	(109)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2436	(53)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2437	(55)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2438	(55)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2439	(59)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2440	(62)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2441	(63)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2442	(63)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2443	(64)	(46)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2444	(64)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2445	(64)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2446	(64)	(64)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2447	(64)	(109)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH(Me)-

2-2448	(66)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2449	(68)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2450	(68)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2451	(70)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2452	(70)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2453	(86)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2454	(86)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2455	(101)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2456	(102)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2457	(103)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2458	(103)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2459	(106)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2460	(108)	(46)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2461	(108)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2462	(108)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2463	(108)	(64)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH (Me) -
2-2464	(108)	(109)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH (Me) -
2-2465	(109)	(46)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2466	(109)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2467	(109)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2468	(109)	(64)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH (Me) -
2-2469	(109)	(109)	H	H	(19)	N	-NH-	-CH (Me) -
2-2470	(64)	(64)	H	H	(20)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2471	(64)	(109)	H	H	(20)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2472	(109)	(64)	H	H	(20)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -
2-2473	(109)	(109)	H	H	(20)	-CH-	-NH-	-CH (Me) -

2-2474	(64)	(64)	H	H	(21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2475	(64)	(109)	H	H	(21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2476	(109)	(64)	H	H	(21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2477	(109)	(109)	H	H	(21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2478	(45)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2479	(46)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2480	(52)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2481	(64)	(64)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2482	(64)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2483	(108)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2484	(109)	(64)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2485	(109)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2486	(64)	(64)	H	H	(23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2487	(64)	(109)	H	H	(23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2488	(109)	(64)	H	H	(23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2489	(109)	(109)	H	H	(23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2490	(38)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2491	(44)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2492	(45)	(46)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2493	(45)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2494	(45)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2495	(45)	(64)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2496	(45)	(109)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2497	(46)	(46)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2498	(46)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2499	(46)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2500	(46)	(64)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2501	(46)	(109)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2502	(48)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2503	(49)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2504	(49)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2505	(50)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2506	(51)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2507	(51)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2508	(52)	(46)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2509	(52)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2510	(52)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2511	(52)	(64)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2512	(52)	(109)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2513	(53)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2514	(55)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2515	(55)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2516	(59)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2517	(62)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2518	(63)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2519	(63)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2520	(64)	(46)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2521	(64)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2522	(64)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2523	(64)	(64)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2524	(64)	(109)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2525	(66)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2526	(68)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2527	(68)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2528	(70)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2529	(70)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2530	(86)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2531	(86)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2532	(101)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2533	(102)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2534	(103)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2535	(103)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2536	(106)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2537	(108)	(46)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2538	(108)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2539	(108)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2540	(108)	(64)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2541	(108)	(109)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2542	(109)	(46)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2543	(109)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2544	(109)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2545	(109)	(64)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2546	(109)	(109)	H	H	(24)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2547	(64)	(64)	H	H	(25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2548	(64)	(109)	H	H	(25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2549	(109)	(64)	H	H	(25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2550	(109)	(109)	H	H	(25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2551	(38)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2552	(44)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2553	(45)	(46)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2554	(45)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2555	(45)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2556	(45)	(64)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2557	(45)	(109)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2558	(46)	(46)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2559	(46)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2560	(46)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2561	(46)	(64)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2562	(46)	(109)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2563	(48)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2564	(49)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2565	(49)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2566	(50)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2567	(51)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2568	(51)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2569	(52)	(46)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2570	(52)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2571	(52)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2572	(52)	(64)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2573	(52)	(109)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2574	(53)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2575	(55)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2576	(55)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2577	(59)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2578	(62)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2579	(63)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2580	(63)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2581	(64)	(46)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2582	(64)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2583	(64)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2584	(64)	(64)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-2585	(64)	(109)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-2586	(66)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2587	(68)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2588	(68)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2589	(70)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2590	(70)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2591	(86)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2592	(86)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2593	(101)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2594	(102)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2595	(103)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2596	(103)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2597	(106)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2598	(108)	(46)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2599	(108)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2600	(108)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2601	(108)	(64)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-2602	(108)	(109)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me) -
2-2603	(109)	(46)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

2-2604	(109)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2605	(109)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2606	(109)	(64)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2607	(109)	(109)	H	H	(26)	N	-NH-	-CH(Me)-
2-2608	(64)	(64)	H	H	(27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2609	(64)	(109)	H	H	(27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2610	(109)	(64)	H	H	(27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2611	(109)	(109)	H	H	(27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2612	(45)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2613	(45)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2614	(46)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2615	(46)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2616	(49)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2617	(51)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2618	(52)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2619	(52)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2620	(55)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2621	(63)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2622	(64)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2623	(64)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2624	(68)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2625	(70)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2626	(86)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2627	(103)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2628	(108)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2629	(108)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

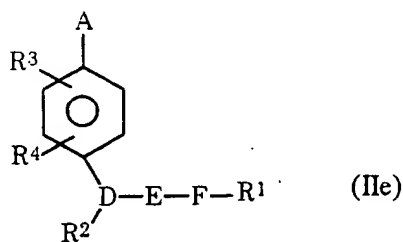


2-2630	(109)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2631	(109)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2632	(64)	(64)	H	H	(29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2633	(64)	(109)	H	H	(29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2634	(109)	(64)	H	H	(29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2635	(109)	(109)	H	H	(29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2636	(45)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2637	(46)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2638	(52)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2639	(64)	(64)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2640	(64)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2641	(108)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2642	(109)	(64)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2643	(109)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2644	(45)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2645	(45)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2646	(46)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2647	(46)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2648	(49)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2649	(51)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2650	(52)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2651	(52)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2652	(55)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2653	(63)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2654	(64)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2655	(64)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

2-2656	(68)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2657	(70)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2658	(86)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2659	(103)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2660	(108)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2661	(108)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2662	(109)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2663	(109)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2664	(45)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2665	(45)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2666	(46)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2667	(46)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2668	(49)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2669	(51)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2670	(52)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2671	(52)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2672	(55)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2673	(63)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2674	(64)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2675	(64)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2676	(68)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2677	(70)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2678	(86)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2679	(103)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2680	(108)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
2-2681	(108)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

2-2682	(109)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2683	(109)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2684	(64)	(64)	H	H	(33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2685	(64)	(109)	H	H	(33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2686	(109)	(64)	H	H	(33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2687	(109)	(109)	H	H	(33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2688	(64)	(64)	H	H	(34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2689	(64)	(109)	H	H	(34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2690	(109)	(64)	H	H	(34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2691	(109)	(109)	H	H	(34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2692	(38)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -
2-2693	(110)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH <sub>2</sub> -

[表 3]



Compd.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	D	E	F
No.	置換基No.	置換基No.			置換基No.			
3-1	(45)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-2	(45)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-3	(46)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-4	(46)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-5	(49)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-6	(51)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-7	(52)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-8	(52)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-9	(55)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-10	(63)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-11	(64)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-12	(64)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-13	(68)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-14	(70)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-15	(86)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-16	(103)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-17	(108)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-18	(108)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-19	(109)	(64)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-20	(109)	(109)	H	H	(1)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-21	(64)	(64)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-22	(64)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-23	(109)	(64)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-24	(109)	(109)	H	H	(2)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-25	(46)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-26	(52)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-27	(64)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-28	(64)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-29	(108)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

3-30	(109)	(64)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-31	(109)	(109)	H	H	(3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-32	(109)	(109)	H	H	(4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-33	(109)	(109)	H	H	(5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-34	(109)	(109)	H	H	(6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-35	(109)	(109)	H	H	(7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-36	(109)	(109)	H	H	(8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-37	(45)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-38	(46)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-39	(52)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-40	(64)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-41	(64)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-42	(108)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-43	(109)	(64)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-44	(109)	(109)	H	H	(9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-45	(37)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-46	(38)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-47	(38)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-48	(44)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-49	(44)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-50	(45)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-51	(45)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-52	(45)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-53	(45)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-54	(45)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-55	(45)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-56	(45)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-57	(45)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-58	(45)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-59	(45)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-60	(46)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-61	(46)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-62	(46)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-63	(46)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-64	(46)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-65	(46)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-66	(46)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-67	(46)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-68	(46)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-69	(46)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-70	(47)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-71	(48)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-72	(48)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-73	(49)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-74	(49)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-75	(49)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-76	(49)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-77	(49)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-78	(50)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-79	(50)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-80	(51)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-81	(51)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-82	(51)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-83	(51)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-84	(51)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-85	(52)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-86	(52)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-87	(52)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-88	(52)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-89	(52)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-90	(52)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-91	(52)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-92	(52)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-93	(52)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-94	(52)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-95	(53)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-96	(53)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-97	(55)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-98	(55)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-99	(55)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-100	(55)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-101	(55)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-102	(57)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-103	(58)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-104	(59)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-105	(59)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-106	(62)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-107	(62)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-108	(63)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-109	(63)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-110	(63)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-111	(63)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-112	(63)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-113	(64)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-114	(64)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-115	(64)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-116	(64)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-117	(64)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-118	(64)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-119	(64)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-120	(64)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-121	(64)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-122	(64)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-123	(66)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-124	(66)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-125	(68)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-126	(68)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-127	(68)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-128	(68)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-129	(69)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-120	(70)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-121	(70)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-122	(70)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-123	(70)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-



3-124	(73)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-125	(75)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-126	(76)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-127	(85)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-128	(86)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-129	(86)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-130	(86)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-131	(86)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-132	(88)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-133	(90)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-134	(92)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-135	(95)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-136	(101)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-137	(101)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-138	(102)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-139	(102)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-140	(103)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-141	(103)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-142	(103)	(64)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-143	(103)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-144	(106)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-145	(106)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-146	(108)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-147	(108)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-148	(108)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-149	(108)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-150	(108)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-151	(108)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-152	(108)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-153	(108)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-154	(108)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-155	(108)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-156	(109)	(45)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-157	(109)	(46)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-158	(109)	(49)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-159	(109)	(51)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-160	(109)	(63)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-161	(109)	(64)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-162	(109)	(66)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-163	(109)	(68)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-164	(109)	(109)	H	H	(10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-165	(109)	(109)	H	H	(10)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-166	(109)	(109)	H	H	(11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-167	(46)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-168	(52)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-169	(64)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-170	(64)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-171	(108)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-172	(109)	(64)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-173	(109)	(109)	H	H	(12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-174	(38)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-175	(44)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-176	(45)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-177	(45)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-178	(45)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-179	(45)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-180	(45)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-181	(46)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-182	(46)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-183	(46)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-184	(46)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-185	(46)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-186	(48)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-187	(49)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-188	(49)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-189	(50)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-190	(51)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-191	(51)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-192	(52)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-193	(52)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-194	(52)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-195	(52)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-196	(52)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-197	(53)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-198	(55)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-199	(55)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-200	(59)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-201	(62)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-202	(63)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-203	(63)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-204	(64)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-205	(64)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-206	(64)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-207	(64)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-208	(64)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-209	(66)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-210	(68)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-211	(68)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-212	(70)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-213	(70)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-214	(86)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-215	(86)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-216	(101)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-217	(102)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-218	(103)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-219	(103)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-220	(106)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-221	(108)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-222	(108)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-223	(108)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-224	(108)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-225	(108)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-226	(109)	(46)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-227	(109)	(64)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-228	(109)	(109)	H	H	(13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-229	(109)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-230	(109)	(109)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-231	(109)	(109)	H	H	(14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-232	(45)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-233	(46)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-234	(52)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-235	(64)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-236	(64)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-237	(108)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-238	(109)	(64)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-239	(109)	(109)	H	H	(15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-240	(37)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-241	(38)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-242	(38)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-243	(44)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-244	(44)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-245	(45)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-246	(45)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-247	(45)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-248	(45)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-249	(45)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-250	(45)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-251	(45)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-252	(45)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-253	(45)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-254	(45)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-255	(46)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-256	(46)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-257	(46)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-258	(46)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-259	(46)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-260	(46)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-261	(46)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-262	(46)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-263	(46)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-264	(46)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-265	(47)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-266	(48)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-267	(48)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-268	(49)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-269	(49)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-270	(49)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-271	(49)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-272	(49)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-273	(50)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-274	(50)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-275	(51)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-276	(51)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-277	(51)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-278	(51)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-279	(51)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-

3-280	(52)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-281	(52)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-282	(52)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-283	(52)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-284	(52)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-285	(52)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-286	(52)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-287	(52)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-288	(52)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-289	(52)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-290	(53)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-291	(53)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-292	(55)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-293	(55)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-294	(55)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-295	(55)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-296	(55)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-297	(57)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-298	(58)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-299	(59)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-300	(59)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-301	(62)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-302	(62)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-303	(63)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-304	(63)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-305	(63)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-306	(63)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-307	(63)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-308	(64)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-309	(64)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-310	(64)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-311	(64)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-312	(64)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-313	(64)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-314	(64)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-315	(64)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-316	(64)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-317	(64)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-318	(66)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-319	(66)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-320	(68)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-321	(68)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-322	(68)	(64)	H	H	(13)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-323	(68)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-324	(69)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-325	(70)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-326	(70)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-327	(70)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-328	(70)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-329	(73)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-330	(75)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-331	(76)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-



3-332	(85)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-333	(86)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-334	(86)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-335	(86)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me) -
3-336	(86)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me) -
3-337	(88)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-338	(90)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-339	(92)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-340	(95)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-341	(101)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-342	(101)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-343	(102)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-344	(102)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-345	(103)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-346	(103)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-347	(103)	(64)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me) -
3-348	(103)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me) -
3-349	(106)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-350	(106)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-351	(108)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-352	(108)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-353	(108)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-354	(108)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-355	(108)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-356	(108)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-357	(108)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

3-358	(108)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-359	(108)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-360	(108)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-361	(109)	(45)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-362	(109)	(46)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-363	(109)	(49)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-364	(109)	(51)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-365	(109)	(63)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-366	(109)	(64)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-367	(109)	(66)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-368	(109)	(68)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-369	(109)	(109)	H	H	(16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-370	(109)	(109)	H	H	(16)	N	-NH-	-CH(Me)-
3-371	(109)	(109)	H	H	(17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-372	(64)	(64)	H	H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-373	(64)	(109)	H	H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-374	(109)	(64)	H	H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-375	(109)	(109)	H	H	(18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-376	(45)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-377	(45)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-378	(46)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-379	(46)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-380	(49)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-381	(51)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-382	(52)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-383	(52)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-384	(55)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-385	(63)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-386	(64)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-387	(64)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-388	(68)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-389	(70)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-390	(86)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-391	(103)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-392	(108)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-393	(108)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-394	(109)	(64)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-395	(109)	(109)	H	H	(19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-396	(109)	(109)	H	H	(20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-397	(109)	(109)	H	H	(21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-398	(64)	(64)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-399	(64)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-400	(109)	(64)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-401	(109)	(109)	H	H	(22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-402	(109)	(109)	H	H	(23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-403	(45)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-404	(45)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-405	(46)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-406	(46)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-407	(49)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-408	(51)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-409	(52)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-410	(52)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-411	(55)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-412	(63)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-413	(64)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-414	(64)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-415	(68)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-416	(70)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-417	(86)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-418	(103)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-419	(108)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-420	(108)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-421	(109)	(64)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-422	(109)	(109)	H	H	(24)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-423	(109)	(109)	H	H	(25)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-424	(45)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-425	(45)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-426	(46)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-427	(46)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-428	(49)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-429	(51)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-430	(52)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-431	(52)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-432	(55)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-433	(63)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-434	(64)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -
3-435	(64)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me) -

3-436	(68)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-437	(70)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-438	(86)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-439	(103)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-440	(108)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-441	(108)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-442	(109)	(64)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-443	(109)	(109)	H	H	(26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-444	(109)	(109)	H	H	(27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-445	(45)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-446	(46)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-447	(52)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-448	(64)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-449	(64)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-450	(108)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-451	(109)	(64)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-452	(109)	(109)	H	H	(28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-453	(109)	(109)	H	H	(29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-454	(64)	(64)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-455	(64)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-456	(109)	(64)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-457	(109)	(109)	H	H	(30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-458	(45)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-459	(46)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-460	(52)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-461	(64)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

3-462	(64)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-463	(108)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-464	(109)	(64)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-465	(109)	(109)	H	H	(31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-466	(45)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-467	(46)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-468	(52)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-469	(64)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-470	(64)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-471	(108)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-472	(109)	(64)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-473	(109)	(109)	H	H	(32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-474	(109)	(109)	H	H	(33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-475	(109)	(109)	H	H	(34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

---

上記表 1 - 3 において、

好適な化合物としては、

例示化合物番号 : 1-29, 1-30, 1-38, 1-70, 1-78, 1-99, 1-100, 1-140, 1-141, 1-149, 1-150, 2-5, 2-21, 2-46, 2-56, 2-72, 2-77, 2-89, 2-117, 2-126, 2-133, 2-158, 2-162, 2-167, 2-205, 2-217, 2-221, 2-265, 2-267, 2-268, 2-269, 2-270, 2-271, 2-272, 2-273, 2-274, 2-275, 2-279, 2-298, 2-308, 2-320, 2-325, 2-326, 2-327, 2-328, 2-329, 2-330, 2-337, 2-341, 2-342, 2-343, 2-344, 2-345, 2-346, 2-347, 2-413, 2-504, 2-506, 2-515, 2-553, 2-600, 2-604, 2-605, 2-606, 2-608, 2-609, 2-614, 2-642, 2-654, 2-671, 2-676, 2-677, 2-679, 2-680, 2-691, 2-804, 2-809, 2-810, 2-812, 2-813, 2-814, 2-857, 2-878, 2-907, 2-964, 2-1009, 2-1013, 2-1027, 2-1059, 2-1073, 2-1106, 2-1110, 2-1111, 2-1112, 2-1113, 2-1114, 2-1115, 2-1116, 2-1192, 2-1203, 2-1217, 2-1251, 2-1255, 2-1256, 2-1257, 2-1259, 2-1260, 2-1261, 2-1259, 2-1292, 2-1321, 2-1325, 2-1498, 2-1514, 2-1539, 2-1543, 2-1548, 2-1566, 2-1578, 2-1582, 2-1583, 2-1584, 2-1585, 2-1586, 2-1587, 2-1588, 2-1626, 2-1628, 2-1629, 2-1630, 2-1631, 2-1632, 2-1633, 2-1634, 2-1635, 2-1636, 2-1659, 2-1664, 2-1665, 2-1670, 2-1671, 2-1672, 2-1673, 2-1674, 2-1675, 2-1676, 2-1677, 2-1678, 2-1688, 2-1744, 2-1748, 2-1749, 2-1750, 2-1804, 2-1813, 2-1845, 2-1849, 2-1850, 2-1851, 2-1852, 2-1853, 2-1854, 2-1855, 2-1892, 2-1896, 2-1897, 2-1898, 2-1899, 2-1900, 2-1901, 2-1902, 2-1938, 2-1939, 2-1940, 2-1941, 2-1942, 2-1943, 2-2046, 2-2051, 2-2052, 2-2053, 2-2054, 2-2055, 2-2056, 2-2086, 2-2091, 2-2092, 2-2093, 2-2094, 2-2095, 2-2096, 2-2151, 2-2163, 2-2186, 2-2190, 2-2191, 2-2192, 2-2193, 2-2194, 2-2195, 2-2196, 2-2233, 2-2238, 2-2239, 2-2240, 2-2241, 2-2242, 2-2243, 2-2347, 2-2351, 2-2352, 2-2353, 2-2354, 2-2355, 2-2356, 2-2357, 2-2387, 2-2391, 2-2476, 2-2477, 2-2481, 2-2484, 2-2485, 3-55, 3-90, 3-250 及び 3-345

を挙げることができ、

更に好適な化合物としては、

例示化合物番号 : 2-5, 2-21, 2-46, 2-56, 2-72, 2-77, 2-89, 2-117, 2-126, 2-133, 2-158, 2-162, 2-167, 2-205, 2-221, 2-217, 2-265, 2-267, 2-268, 2-269, 2-275, 2-279, 2-298, 2-308,

2-320, 2-325, 2-326, 2-327, 2-328, 2-329, 2-330, 2-337, 2-341, 2-342, 2-343, 2-344, 2-345, 2-346, 2-347, 2-413, 2-504, 2-506, 2-515, 2-553, 2-600, 2-604, 2-605, 2-606, 2-608, 2-609, 2-614, 2-642, 2-654, 2-671, 2-676, 2-677, 2-679, 2-680, 2-691, 2-804, 2-809, 2-810, 2-812, 2-813, 2-814, 2-857, 2-878, 2-907, 2-964, 2-1009, 2-1013, 2-1027, 2-1059, 2-1073, 2-1106, 2-1110, 2-1111, 2-1112, 2-1113, 2-1114, 2-1115, 2-1116, 2-1192, 2-1203, 2-1217, 2-1251, 2-1255, 2-1256, 2-1257, 2-1259, 2-1260, 2-1261, 2-1259, 2-1292, 2-1321, 2-1325, 2-1498, 2-1514, 2-1539, 2-1543, 2-1548, 2-1566, 2-1578, 2-1582, 2-1583, 2-1584, 2-1585, 2-1586, 2-1587, 2-1588, 2-1626, 2-1628, 2-1629, 2-1630, 2-1636, 2-1659, 2-1664, 2-1665, 2-1670, 2-1671, 2-1672, 2-1673, 2-1674, 2-1675, 2-1676, 2-1677, 2-1678, 2-1688, 2-1744, 2-1748, 2-1749, 2-1750, 2-1804, 2-1813, 2-1845, 2-1849, 2-1850, 2-1851, 2-1852, 2-1853, 2-1854, 2-1855, 2-1892, 2-1896, 2-1897, 2-1898, 2-1899, 2-1900, 2-1901, 2-1902, 2-1938, 2-1939, 2-1940, 2-1941, 2-1942, 2-1943, 2-2046, 2-2051, 2-2052, 2-2053, 2-2054, 2-2055, 2-2056, 2-2086, 2-2091, 2-2092, 2-2093, 2-2094, 2-2095, 2-2096, 2-2151, 2-2163, 2-2186, 2-2190, 2-2191, 2-2192, 2-2193, 2-2194, 2-2195, 2-2196, 2-2233, 2-2238, 2-2239, 2-2240, 2-2241, 2-2242, 2-2243, 2-2347, 2-2351, 2-2352, 2-2353, 2-2354, 2-2355, 2-2356, 2-2357, 2-2387, 2-2391, 2-2476, 2-2477, 2-2481, 2-2284 及び 2-2285

を挙げることができ、

より好適な化合物としては、

例示化合物番号 : 2-217, 2-221, 2-265, 2-269, 2-275, 2-298, 2-308, 2-320, 2-337, 2-341, 2-413, 2-504, 2-506, 2-515, 2-553, 2-600, 2-604, 2-608, 2-614, 2-642, 2-654, 2-671, 2-676, 2-677, 2-679, 2-680, 2-691, 2-804, 2-809, 2-810, 2-812, 2-813, 2-814, 2-857, 2-878, 2-907, 2-964, 2-1009, 2-1013, 2-1027, 2-1059, 2-1073, 2-1106, 2-1110, 2-1192, 2-1203, 2-1255, 2-1256, 2-1257, 2-1297, 2-1321, 2-1325, 2-1578, 2-1626, 2-1630, 2-1636, 2-1688, 2-1744, 2-1748, 2-1804, 2-1813, 2-1845, 2-1849, 2-1892, 2-1896, 2-1897, 2-1898, 2-1899, 2-1900, 2-1901, 2-1902, 2-1938, 2-1939, 2-1940, 2-1941, 2-1942, 2-1943, 2-2046, 2-2051, 2-2052, 2-2053, 2-2054, 2-2055, 2-2056, 2-2086, 2-2151, 2-2163, 2-2186, 2-2190, 2-2191, 2-2192,



2-2193, 2-2194, 2-2195, 2-2196, 2-2233, 2-2347, 2-2351, 2-2352, 2-2353, 2-2354, 2-2355,  
2-2356, 2-2357, 2-2387 及び 2-2391

を挙げることができ、

特に好適な化合物としては、

例示化合物番号 2-265 : 5 - [ 3 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 -  
メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-413 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 -  
メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-504 : 5 - [ 3 - ((1 - (3 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メ  
トキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-515 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メ  
トキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-600 : 5 - [ 3 - ((1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) -  
(4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-604 : 5 - [ 3 - ((2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) プロピオニルアミ  
ノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1013 : 5 - [ 3 - ((1 - (1 - ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメ  
チル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1027 : 5 - [ 3 - ((1 - (2 - チエニル) エチルアミノ) - (4 - メトキ  
シフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1059 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - ピリジル) エチルアミノ) - (4 - フルオ  
ロフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1106 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - ピリジル) エチルアミノ) - (4 - メトキ  
シフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1321 : 5 - [ 3 - (フェニル - (1 - フェニルエチルアミノ) メチル) ベン  
ジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1325 : 5 - [ 3 - ((2 - フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-1626 : 5 - [ 3 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-1744 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-1804 : 5 - [ 3 - ((1 - (3 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-1813 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - クロロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-1892 : 5 - [ 3 - ((1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-1896 : 5 - [ 3 - ((2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-2151 : 5 - [ 3 - ((1 - (1 - ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - ジオン、

例示化合物番号 2-2163 : 5 - [ 3 - ((1 - (2 - チエニル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-2233 : 5 - [ 3 - ((1 - (4 - ピリジル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

例示化合物番号 2-2387 : 5 - [ 3 - ((1 - フェニルエチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン、

及び

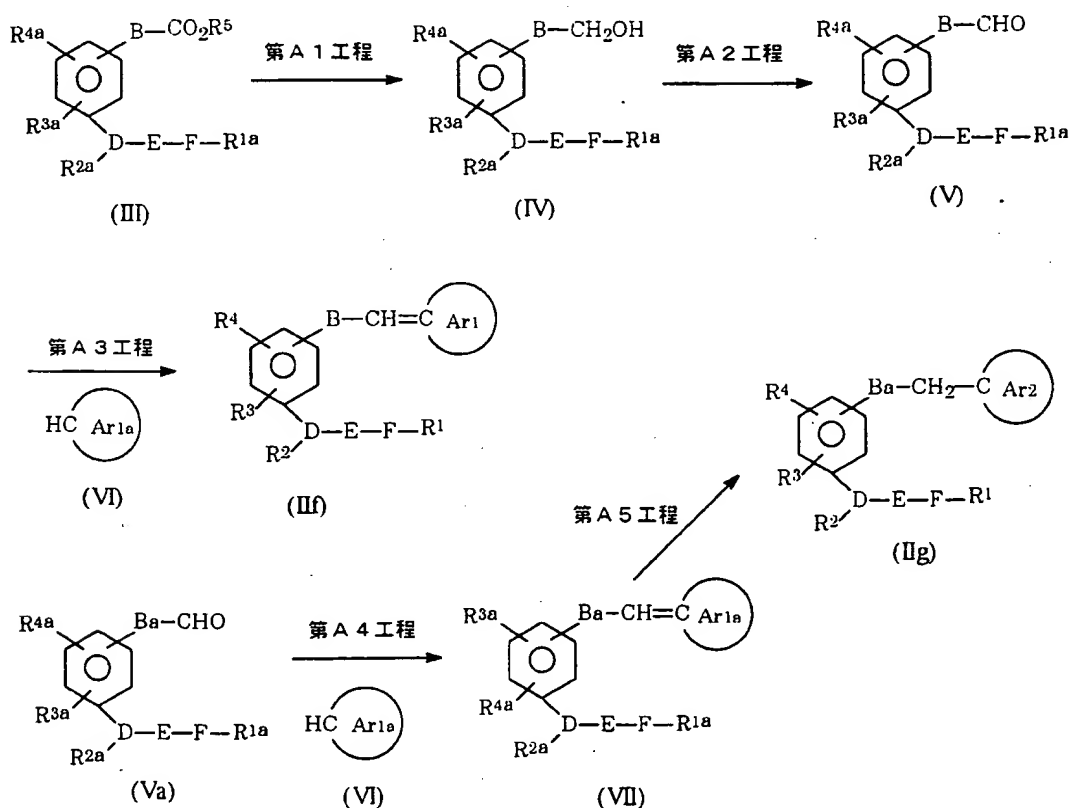
例示化合物番号 2-2391 : 5 - [ 3 - ((2 - フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン

を挙げることができる。

本発明の一般式 (I I) を有する化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。また、本発明の一般式 (I) を有する化合物も、一般式 (I I) を有する化合物を製造する方法と同様な方法で製造することができる。

A法は、化合物 (I I) において、Aが、式 (A-1) を有する基である化合物 (I I f) 又はAが式 (A-2) を有する基であり、BがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン基である化合物 (I I g) を製造する方法である。

[A法]



上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、B、D、E、F、環Ar<sub>1</sub>及びAr<sub>2</sub>は、前述したものと同意義を示し、R<sup>1a</sup>は、R<sup>1</sup>の基に置換基として含まれる「アミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基」が、「保護されてもよいアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基」である

他  $R^1$  の基の定義における基と同様の基を示し、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  は、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の基に含まれるアミノが、保護されてもよいアミノである他  $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の基の定義における基と同様の基を示し、 $R^5$  は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示し、環  $Ar_{1a}$  は、環  $Ar_1$  の基の定義に含まれるイミノ基が、保護されてもよいイミノ基である他環  $Ar_1$  の基の定義における基と同様の基を示し、 $Ba$  は、単結合又は  $C_1-C_5$  アルキレン基を示す。

上記において、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  の定義における「保護されてもよいアミノ基」並びに環  $Ar_{1a}$  の定義における「保護されてもよいイミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基又はイミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記  $C_1-C_7$  脂肪族アシル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン  $C_2-C_7$  アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような  $C_1-C_6$  アルコキシで置換された  $C_2-C_7$  アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル類」；前記  $C_6-C_{10}$  アリールにカルボニル基が結合した  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような  $C_1-C_6$  アルキルで置換された  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基、4-アニソイルのような  $C_1-C_6$  アルコキシで置換された  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロで置換された  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような  $C_2-C_7$  アルコキシカルボニルで置換された  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基、4-フェニルベンゾイルのような  $C_6-C_{10}$  アリールで置換された  $C_7-C_{11}$  芳香族アシル基等の「芳香族アシル類」；前記  $C_2-C_7$  アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ  $C_1-C_6$  アルキルシリルで置換された  $C_2-C_7$  アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル類」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル類」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、「1乃至2個の  $C_1-C_6$  アルコキシ又はニトロでアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル類」；トリメチルシ

リル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアリール及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択された基で3個置換されたシリル基等の「シリル類」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのようなC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基等の「アラルキル類」；又はN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」；であり、好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>脂肪族アシル基、C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基であり、更に好適にはC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基であり、特に好適には*t*-ブトキシカルボニル基である。

上記において、R<sup>1a</sup>の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>脂肪族アシル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシで置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲンC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル類」；前記C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>芳香族アシル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンC<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>芳香族アシル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トル

オイルのような $C_1-C_6$ アルキルで置換された $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基、4-アニソイルのような $C_1-C_6$ アルコキシで置換された $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシで置換された $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロで置換された $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような $C_2-C_7$ アルコキシカルボニルで置換された $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基、4-フェニルベンゾイルのような $C_6-C_{10}$ アリールで置換された $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基等の「芳香族アシル類」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル類」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル類」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ $C_1-C_6$ アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアリール及び $C_1-C_6$ アルキルから選択された基で3個置換されたシリル基等の「シリル類」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル基、2-メトキシエトキシメチルのような $C_1-C_6$ アルコキシで置換された( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲノ( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル等の「アルコキシメチル類」；1-エトキシエチル、1-(イソプロボキシ)エチルのような( $C_1-C_6$ アルコキシ)エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル類」；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された $C_1-C_6$ アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェ

ニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブromoベンジル、4-シアノベンジル、メチル、ピペロニルのような $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノでアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された $C_1-C_6$ アルキル基等の「アラルキル類」；前記 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ $C_1-C_6$ アルキルシリル基で置換された $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル類」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル類」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の $C_1-C_6$ アルコキシ又はニトロでアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル類」であり、好適には、 $C_1-C_7$ 脂肪族アシル基、 $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基、 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基又は( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル基であり、更に好適には、 $C_7-C_{11}$ 芳香族アシル基又は( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル基であり、特に好適にはベンゾイル基又はメトキシメチル基である。

上記において、 $R^{1a}$ の定義における「保護されてもよいカルボキシ基」の「保護基」及び $R^5$ の定義における「カルボキシ基の保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチルのような $C_1-C_6$ アルキル基、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-フルオロベンジル、4-シアノベンジルのような $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個の $C_6-C_{10}$ アリールで置換された $C_1-C_6$ アルキル基であり、好適には、 $C_1-C_6$ アルキル基又はベンジル基である。

第A1工程は、一般式(I V)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(I I I)を有する化合物を、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、

例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（特に好適には、テトラヒドロフラン）である。

上記反応において使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；であり、好適には水素化アルミニウム化合物（特に好適には水素化アルミニウムリチウム）である。

反応温度は、原料化合物、使用される触媒、溶媒等により異なるが、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、使用される触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至50時間（好適には、30分間乃至24時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物（I V）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフ



ィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

なお、条件を制御することにより、化合物(V)を直接製造することもできる。

第A2工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(IV)を、不活性溶媒中、酸化剤と接触させることにより行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；酢酸、プロピオン酸のような酸類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に好適にはジクロロメタン）である。

上記反応に使用される酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、二酸化マンガンのような酸化マンガン類；四酸化ルテニウムのような酸化ルテニウム類；二酸化ゼレンのようなゼレン化合物；塩化鉄のような鉄化合物；四酸化オスミウム、オスミン酸カリウム・二水和物( $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ )のようなオスミウム化合物；酸化銀のような銀化合物；酢酸水銀のような水銀化合物；酸化鉛、四酢酸鉛のような酸化鉛化合物；クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物、アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)のようなセリウム化合物等の無機金属酸化剤；塩素分子、臭素分子、沃素分子のようなハロゲン分子；過沃素酸ナトリウムのような過沃素酸類；オゾン；過酸化水素水；亜硝酸のような亜硝酸化合物；亜塩素酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムのような亜塩素酸化合物；過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウムのような過硫酸化合物等の無機酸化剤；DMSO酸化に使用される試薬類（ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢

酸若しくは五酸化磷との錯体又はピリジン-無水硫酸の錯体)；*t*-ブチルヒドロパーオキシドのようなパーオキシド類とバナジウム又はモリブデン錯体との組合せ；トリフェニルメチルカチオンのような安定なカチオン類；*N*-ブロモコハク酸イミドのようなコハク酸イミド類とアルカリの組合せ；ジメチルジオキシランのようなオキシラン類；次亜塩素酸 *t*-ブチルのような次亜塩素酸化合物；アゾジカルボン酸エステルのようなアゾジカルボン酸化合物；*m*-クロロ過安息香酸、過フタル酸のような過酸類；ジメチルジスルフィド、ジフェニルジスルフィド、ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド類とトリフェニルホスフィン；亜硝酸メチルのような亜硝酸エステル類；四臭化メタンのようなテトラハロゲン化炭素、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) のようなキノン化合物等の有機酸化剤；であり、好適には、二酸化マンガ、クロム酸-ピリジン錯体、DMSO酸化に使用される試薬類又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) であり、より好適には、特に好適には二酸化マンガである。

反応温度は、原料化合物、使用される酸化剤、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至50℃ (好適には、10℃乃至40℃) である。

反応時間は、原料化合物、使用される酸化剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至50時間 (好適には、5時間乃至25時間) である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (V) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第A3工程は、一般式 (I I f) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸と塩基の存在下、化合物 (V) と一般式 (V I) を有する化合物を反応させた後、所望により  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基、Ar<sub>1</sub> におけるイミノ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応に使用される酸は、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；酸性イオン交換樹脂；であり、好適には、有機酸（特に好適には、酢酸）である。

上記反応に使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；ピペリジン、ピペリジニウムアセテート、ピペリジニウムベンゾエート、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン (DBU) のような有機アミン類；であり、好適には有機アミン類（特に好適にはピペリジン）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブの

ようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、芳香族炭化水素類（特に好適にはトルエン）である。

反応温度は、原料化合物、使用される触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至200℃（好適には、10℃乃至150℃）である。

反応時間は、原料化合物、使用される触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至50時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

アミノ、イミノ、ヒドロキシ及びカルボキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Green, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W.McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press に記載の方法により以下のように行うことができる。

アミノ又はイミノ基の保護基が、シリル類である場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

上記反応に使用される溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類が好適である。

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、0℃乃至50℃で10時間乃至18時間実施される。

アミノ又はイミノ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

上記反応に使用される酸としては、通常酸として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、磷酸、硝酸のような無機酸であり、好適には塩酸である。

上記反応に使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に

限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類；が用いられる。

上記反応に使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水：水と上記有機溶媒との混合溶媒；であり、好適にはエーテル類（特に好適にはジオキサン）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、0℃乃至150℃で、1時間乃至10時間反応させる。

アミノ又はイミノ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、

アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（特に好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃で、5分間乃至24時間実施される。

酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

このような有機溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はスルホキシド類（特に好適には、ハロゲン化炭化水素類又はスルホキシド類）である。

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノシ（DDQ）が用いられる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至150℃で、10分間乃至24時間実施される。

また、アミノ又はイミノ基の保護基が、アラルキル類である場合には、酸を用いて保護基を除去することもできる。

上記反応に使用される酸は、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に

限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；酸性イオン交換樹脂；であり、好適には、無機酸又は有機酸（特に好適には、塩酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸）である。

上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（特に好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール又は水）である。

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至沸点温度（好適には、0℃乃至100℃）である。

反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

アミノ又はイミノ基の保護基がアルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、アミノの保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより行われる。

尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

ヒドロキシ基の保護基として、シリル類を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蓚酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸で処理することにより除去できる。

尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；上記溶媒の混合溶媒；である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至50℃）で、1時間乃至24時間実施される。

ヒドロキシ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去に使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-



ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはアルコール類（特に好適にはメタノール）である。

接触還元による除去に使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適にはパラジウム-炭素である。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至70℃）、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；を挙げることができる。

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）が用いられる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至150℃で、10分間乃至24時間実施される。

また、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノール、n-プロパンオール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエ

チレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類中において、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $0^{\circ}\text{C}$ で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによっても除去できる。

更に、溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はトリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いて除去することができる。

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；上記溶媒の混合溶媒；が挙げられる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常は $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ で、5分間乃至72時間実施される。

尚、反応基質が硫黄原子を有する場合は、好適には、塩化アルミニウム-沃化ナトリウムが用いられる。

ヒドロキシ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル基類である場合には、溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

上記反応において使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類；であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（特に好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シ

クロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；上記溶媒の混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ で、1時間乃至10時間実施される。

ヒドロキシ基の保護基が、アルコキシメチル類、テトラヒドロピラニル類、テトラヒドロチオピラニル類、テトラヒドロフラニル類、テトラヒドロチオフラニル類又は置換されたエチル類である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定はなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であるが、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

上記反応に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（特に好適には、テトラヒドロフラン）又はアルコール類（特に好適には、メタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 $-1$

0℃乃至200℃（好適には、0℃乃至150℃）で、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

ヒドロキシ基の保護基が、アルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1，5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

カルボキシ基の保護基が、 $C_1-C_6$ アルキル基又は $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個の $C_6-C_{10}$ アリールで置換された $C_1-C_6$ アルキル基である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

また、アミノ、イミノ基、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基の除去は、順不同で希望する除去反応を順次実施することができる。

反応終了後、本反応の目的化合物（I I f）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第A4工程は、一般式（V I I）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸と塩基の存在下、化合物（V a）と一般式（V I）を有する化合物を反応させることにより行われ、本工程は、前記第A3工程と同様に行われる。

第A5工程は、一般式（I I g）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化

合物 (V I I) を還元剤と接触させた後、所望により  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基、 $Ar_{1a}$  におけるイミノ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、第 A 1 工程で使用される不活性溶媒と同様なものを挙げることができ、好適には、アルコール類とエーテル類の混合溶媒（特に好適には、テトラヒドロフラン及びエタノール）である。

上記反応において使用される還元剤は、例えば、第 A 1 工程で使用される還元剤と同様なものを挙げることができ、好適には水素化ホウ素アルカリ金属類（特に好適には水素化ホウ素ナトリウム）である。

反応温度は、原料化合物、使用される触媒、溶媒等により異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $80^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $10^{\circ}\text{C}$  乃至  $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

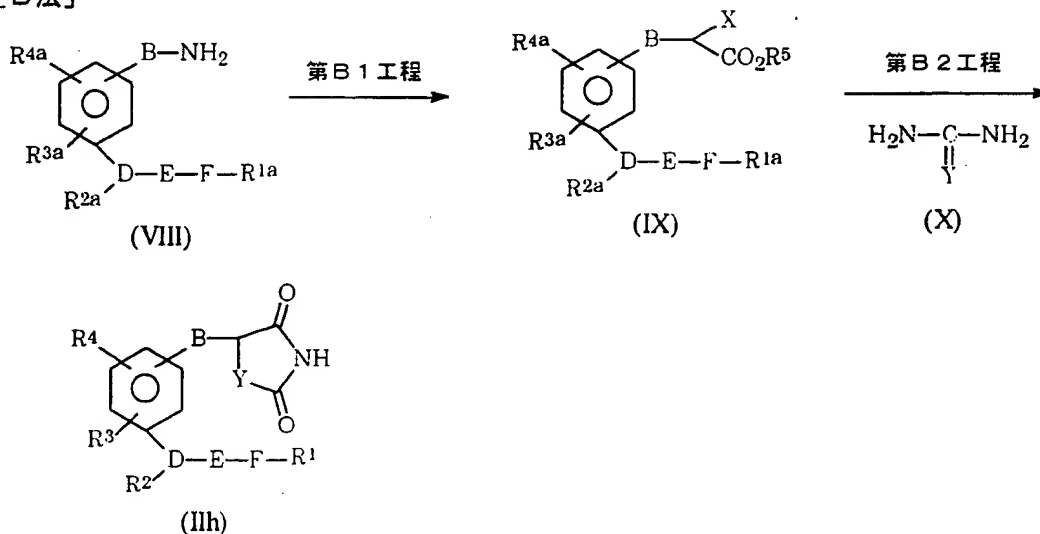
反応時間は、原料化合物、使用される触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、30 分間乃至 50 時間（好適には、1 時間乃至 24 時間）である。

所望の  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基、 $Ar_{1a}$  におけるイミノ基の保護基を除去する反応は、前記 A 法第 A 3 工程の後段部分と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物 (I I g) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

B法は、一般式 (I I h) を有する化合物を製造する方法である。

[B法]



上記式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、B、D、E及びFは、前述したものと同意義を示し、Xはハロゲン原子を示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示す。

第B1工程は、一般式 (IX) を有する化合物を製造する工程であり、化合物 (VIII) に Meerwein Arylation 反応を行うことにより、達成される。

つまり、不活性溶媒中、化合物 (VIII) を、亜硝酸塩及び強酸と反応させた後、アクリル酸エステル及びハロゲン化銅と反応させることにより行われる。

Meerwein Arylation 反応は、特開昭55-22657号公報 (USP 4, 258, 193) 及び S.Oae らの方法 [Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 1065 (1980)等.] に記載された方法に準じて行われる。

上記反応に使用される亜硝酸塩は、例えば、亜硝酸リチウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸ナトリウムであり、好適には亜硝酸ナトリウムである。

上記反応に使用される強酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸を挙げることができ、好適には臭化水素酸である。

化合物 (VIII) を、亜硝酸塩及び強酸と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパ

ノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、ケトン類、又は、アルコール類及び水の混合溶媒（特に好適には、アセトン）である。

化合物（V I I I）を亜硝酸塩及び強酸と反応させる際の反応温度は、原料化合物、試薬、溶媒等により異なるが、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

化合物（V I I I）を亜硝酸塩及び強酸と反応させる際の反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至25時間（好適には、15分間乃至10時間）である。

上記反応に使用されるアクリル酸エステルは、例えば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸*n*-ブチルを挙げることができ、好適にはアクリル酸*n*-ブチルである。

上記反応に使用されるハロゲン化銅は、例えば、塩化第一銅、塩化第二銅、臭化第一銅、臭化第二銅、沃化第一銅、沃化第二銅を挙げることができ、好適には臭化第一銅である。

次いで、化合物（V I I I）をアクリル酸エステル及びハロゲン化銅と反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、上記化合物（V I I I）を亜硝酸塩及び強酸と反応させる際に使用される不活性溶媒と同様なものを挙げることができる。

次いで、化合物（V I I I）をアクリル酸エステル及びハロゲン化銅と反応させる際の反応温度は、原料化合物、試薬、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

次いで、化合物（V I I I）をアクリル酸エステル及びハロゲン化銅と反応させる際の反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至25時間（好適には、15分間乃至10時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物（I X）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と

酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第B2工程は、一般式(I I h)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(I X)と一般式(X)を有する化合物とを反応させた後、できた化合物を加水分解し、更に所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

化合物(I X)と一般式(X)を有する化合物とを反応させる際に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類（特に好適には、エタノール）である。

化合物(I X)と一般式(X)を有する化合物とを反応させる際の反応温度は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）である。

化合物(I X)と一般式(X)を有する化合物とを反応させる際の反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至50時間（好適には、30分間乃至2



5時間)である。

上記加水分解反応に使用される酸としては、通常酸として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、硝酸のような無機酸であり、好適には塩酸である。

上記加水分解反応に使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；水と上記有機溶媒との混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（特に好適には、ジオキサン）である。

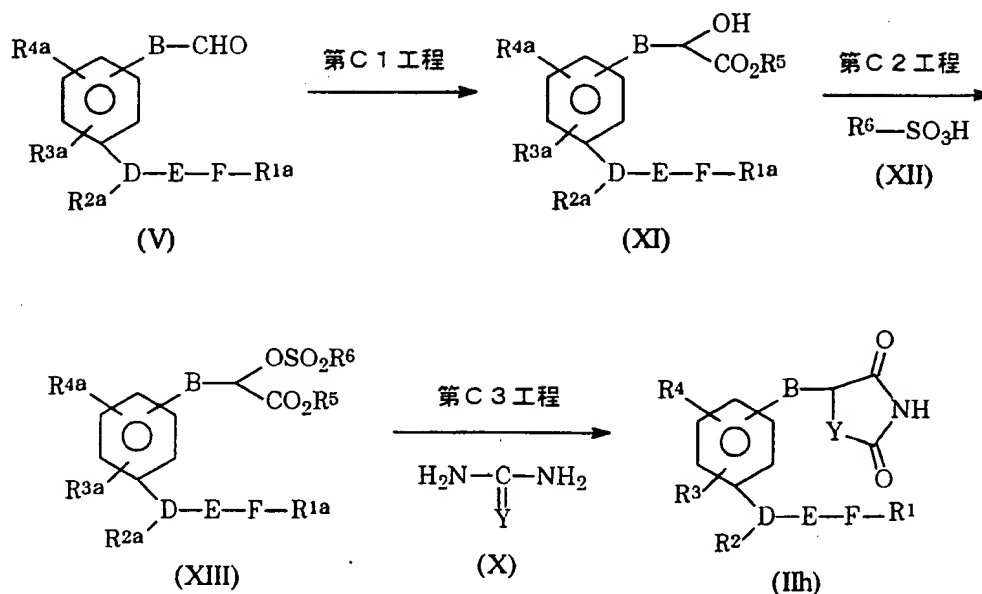
反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、0℃乃至150℃で、1時間乃至10時間反応させる。

所望により行われるR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>及びR<sup>4a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法は、前記第A3工程のアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物(IIh)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

C法は、B法とは別途、化合物 (I I h) を製造する方法である。

[C法]



上記式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $B$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $F$ 及び $Y$ は、前述したものと同意義を示し、 $R^6$ は、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル又は $C_1-C_6$ アルキルで置換された $C_6-C_{10}$ アリール基を示す。

第C1工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(V)をトリ( $C_1-C_6$ アルキル)シリルシアニド及びルイス酸と反応させた後、加水分解することにより行われる。

上記反応に使用されるルイス酸としては、例えば、沃化亜鉛、塩化亜鉛のようなハロゲン化亜鉛；四塩化スズのようなハロゲン化スズ；ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなハロゲン化ボロン；を挙げることができ、好適にはハロゲン化亜鉛（特に好適には沃化亜鉛）である。

化合物(V)をトリ( $C_1-C_6$ アルキル)シリルシアニド及びルイス酸と反応させる際の反応温度は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、 $0^\circ\text{C}$ 乃至 $150^\circ\text{C}$ （好適には、 $20^\circ\text{C}$ 乃至 $100^\circ\text{C}$ ）である。

化合物(V)をトリ( $C_1-C_6$ アルキル)シリルシアニド及びルイス酸と反応させる際の反

応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至50時間（好適には、30分間乃至24時間）である。

上記加水分解反応は、前記第B2工程における加水分解反応と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物（XI）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第C2工程は、一般式（XIII）を有する化合物を製造する工程であり、塩基の存在下、化合物（XI）を一般式（XIII）を有する化合物と反応させることにより行われる。

上記反応に使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）のような有機アミン類；であり、好適には有機アミン類（特に好適にはトリエチルアミン）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2

ージクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはハロゲン化炭化水素類（特に好適にはジクロロメタン）である。

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒等により異なるが、通常、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ 度（好適には、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

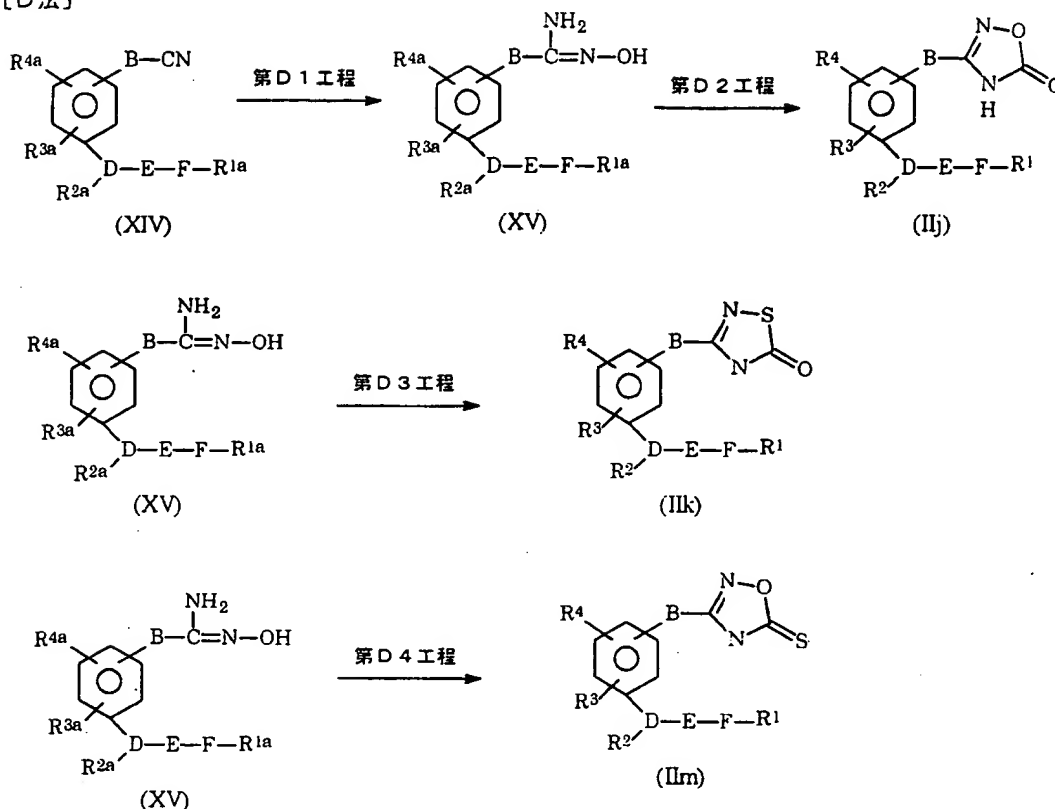
反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物（X I I I）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第C3工程は、化合物（I I h）を製造する工程であり、化合物（X I I I）を化合物（X）と反応させた後、加水分解し、更に所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われ、本工程は前記第B2工程と同様に行われる。

D法は、一般式 (I I j)、(I I k) 及び (I I m) を有する化合物を製造する方法である。

[D法]



上記式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^{4a}$ 、B、D、E及びFは、前述したものと同意義を示す。

第D 1工程は、一般式 (X V) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式 (X I V) を有する化合物をヒドロキシルアミン又はその塩酸塩と反応させることにより行われる。

上記反応において使用される塩基は、例えば、前記第C 2工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（特に好適にはトリエチルアミン）である。

上記反応に使用される有機溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、アセトンのようなケトン類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホ

キシド類；を挙げることができ、好適にはスルホキシド類（特に好適にはジメチルスルホキシド）である。

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至200℃度（好適には、20℃乃至100℃）である。

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物（XV）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第D2工程は、化合物（I1j）を製造する化合物であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（XV）をカルボニル化剤と反応させた後、所望によりR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>及びR<sup>4a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応において使用されるカルボニル化剤としては、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチル、クロロ蟻酸2-エチルヘキシルエステルであり、好適にはクロロ蟻酸2-エチルヘキシルエステルである。

上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、前記D2工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適にはアミド類（特に好適にはジメチルホルムアミド）である。

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒等により異なるが、通常、-50℃乃至100℃度（好適には、-20℃乃至50℃）である。

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

所望により行われるR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>及びR<sup>4a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボ

キシ基の保護基を除去する方法は、前記第A3工程のアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物(11j)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第D3工程は、化合物(11k)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XV)をチオカルボニル化剤及びルイス酸を用いて縮合させた後、所望により、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>及びR<sup>4a</sup>におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応において使用されるチオカルボニル化剤としては、例えば、チオホスゲン、1,1'-チオキソカルボニルジイミダゾールであり、好適には1,1'-チオキソカルボニルジイミダゾールである。

上記反応に使用されるルイス酸としては、例えば、沃化亜鉛、塩化亜鉛のようなハロゲン化亜鉛；四塩化スズのようなハロゲン化スズ；ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなハロゲン化ボロン；を挙げることができ、好適にはハロゲン化亜鉛（特に好適にはボロントリフルオリド）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソブ

ロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはエーテル類（特に好適にはテトラヒドロフラン）である。

反応温度は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ 度（好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

所望により行われる $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法は、前記第A3工程のアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物（I I k）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第D4工程は、化合物（I I m）を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（X V）をチオカルボニル化剤と反応させた後、所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応において使用されるチオカルボニル化剤としては、例えば、チオホスゲン、1, 1'-チオキソカルボニルジイミダゾールであり、好適には1, 1'-チオキソカルボニルジイミダゾールである。

上記反応に使用される塩基は、例えば、前記第C2工程で用いられるものと同様なものを挙げることができ、好適には1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エンである。



上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；アセトニトリルのようなニトリル類；であり、好適にはニトリル類（特に好適にはアセトニトリル）である。

反応温度は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ 度（好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至30時間）である。

所望により行われる $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 及び $\text{R}^{4a}$ におけるアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法は、前記第A3工程のアミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

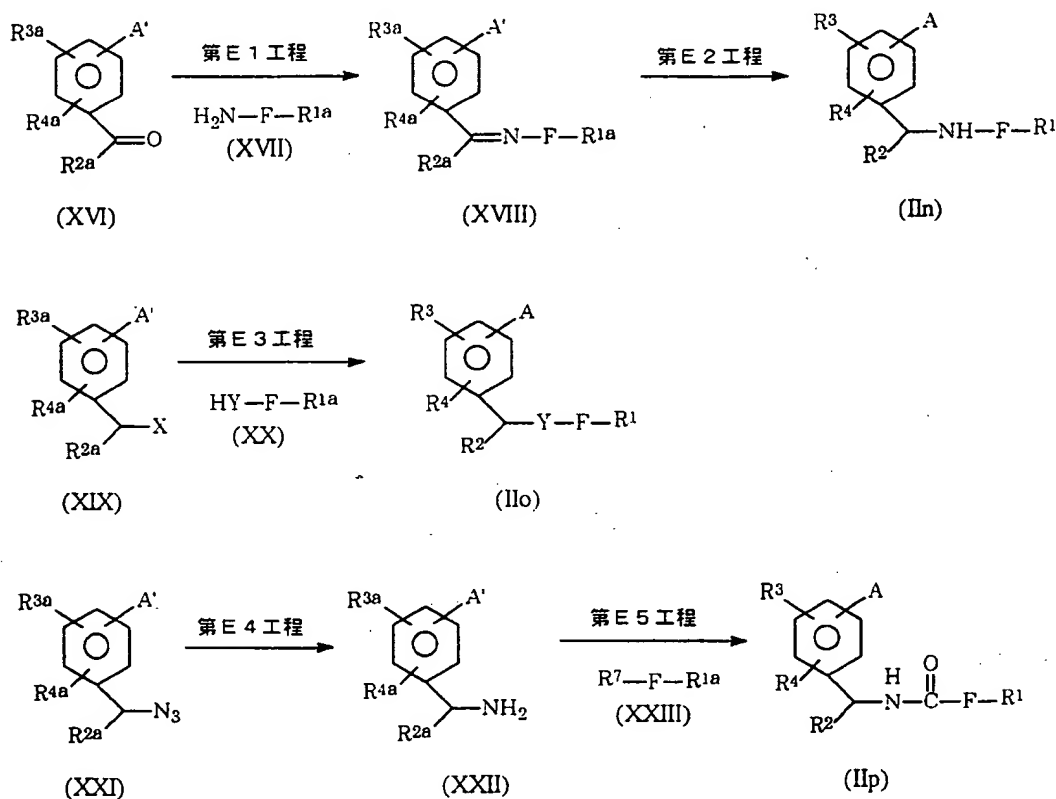
なお、本反応の目的化合物（I I m）は、塩基の存在下、化合物（X V）をチオカルボニル化剤と反応させることにより得られるが、前記第D3工程で得られる目的化合物（I I k）は、ルイス酸を用いて化合物（X V）をチオカルボニル化剤と反応させることにより得られる。

反応終了後、本反応の目的化合物（I I m）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結

晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

E法は、化合物(II)において、Dが $-\text{CH}-$ を有する基でありEが $-\text{NH}-$ を有する基である化合物(II n)、Dが $-\text{CH}-$ を有する基でありEが酸素原子又は硫黄原子である化合物(II o)及びDが $-\text{CH}-$ を有する基でありEが $-\text{NHCO}-$ を有する基である化合物(II p)を製造する方法である。

### [E法]



上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{X}$ 及び $\text{Y}$ は、前述したものと同意義を示し、 $\text{R}^7$ は、ホルミル、カルボキシ又は $\text{C}_2-\text{C}_7$ アルコキシカルボニル基を示し、 $\text{A}'$ は、 $\text{A}$ の定義に含まれるイミノ基が保護されてもよいイミノ基である他 $\text{A}$ の定義における基と同様の基を示す。

第E1工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、

一般式 (X V I) を有する化合物と一般式 (X V I I) を有する化合物又はその酸付加塩 (例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩のような鋼酸塩) を反応させることにより行われ、例えば、p-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸を触媒として加熱縮合する方法又は四塩化チタンのようなルイス酸を用いて縮合する方法により行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適にはハロゲン化炭化水素類（特に好適にはジクロロメタン）である。

また、上記反応において、化合物 (X V I I) が酸付加塩である場合、塩基を用いて反応させることができる。そのような塩基としては、例えば、前記第 C 2 工程で用いられたものと同様である。

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$  乃至  $200^{\circ}\text{C}$  であり、ルイス酸を用いて縮合する場合、好適には  $10^{\circ}\text{C}$  乃至  $40^{\circ}\text{C}$  であり、有機スルホン酸を触媒として加熱縮合する場合、好適には  $50^{\circ}\text{C}$  乃至  $150^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15 分間乃至 48 時間（好適には、1 時間乃至 30 時間）である。

反応終了後、本反応の目的化合物 (X V I I I) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等

で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第E2工程は、化合物(IIn)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XVII1)を還元した後、所望によりR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びA'におけるアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定はされず、例えば、前記第E1工程で使用されるものと同様であり、好適にはアルコール類またはエーテル類（特に好適には、エタノールまたはテトラヒドロフラン）である。

上記反応に使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウムのような水素化アルミニウム化合物；であり、好適には水素化ホウ素アルカリ金属類（特に好適には水素化シアノホウ素ナトリウム）である。

反応温度は、原料化合物、使用される還元剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至80℃である。

反応時間は、原料化合物、使用される還元剤、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間であり、好適には30分乃至16時間である。

所望により行われるR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びA'におけるアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法は、前記第A3工程のアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物(IIn)は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、

溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第E3工程は、化合物(I10)を製造する工程であり、不活性溶媒の存在下又は非存在下(好適には存在下)、一般式(XIX)を有する化合物と塩基を反応させた後、一般式(XX)を有する化合物と反応させ、更に所望によりR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びA'におけるアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び/又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

上記反応に使用される塩基は、例えば、前記第C2工程で用いられたものと同様なものを挙げることができ、好適にはアルカリ金属水素化物類(特に好適には水素化ナトリウム)である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アミド類(特に好適にはジメチルホルムアミド)である。

化合物(XIX)と塩基を反応させる際の反応温度は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なるが、通常、-50℃乃至200℃(好適には、0℃乃至120℃)である。

化合物(XIX)と塩基を反応させる際の反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間(好適には、1時間分乃至10時間)である。

次いで化合物(XX)と反応させる際の反応温度は、通常、-20℃乃至200℃(好適には、0℃乃至150℃)である。

次いで化合物(XX)と反応させる際の反応時間は、通常、15分間乃至48時間(好適には、30分間乃至24時間)である。

所望により行われるR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びA'におけるアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び/又はカルボキシ基の保護基を除去する方法は、前記第A3工程のアミノ、イミノ、ヒドロ

キシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物（I I o）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第E 4工程は、一般式（X X I I）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、トリフェニルフォスフィンのような還元剤を用いて化合物（X X I）を還元することにより行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定はされず、例えば、前記第E 1工程で使用されるものと同様であり、好適にはエーテル類と水の混合溶媒（特に好適には、テトラヒドロフランと水の混合溶媒）である。

反応終了後、本反応の目的化合物（X X I I）は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

第E 5工程は、化合物（I I p）を製造する工程であり、化合物（X X I I）と一般式（X X I I I）を有する化合物を反応させた後、所望によりR<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びA' におけるアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

化合物（X X I I I）においてR<sup>7</sup>がホルミル基である場合、不活性溶媒中、化合物（X X

II) と化合物 (XXIII) を反応させることにより行われる。

上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；酢酸、プロピオン酸のような酸類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（特に好適にはテトラヒドロフラン）である。

反応温度は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至200℃（好適には、10℃乃至120℃）である。

反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1時間乃至50時間（好適には、5時間乃至24時間）である。

化合物 (XXIII) においてR<sup>7</sup>がカルボキシ基である場合、不活性溶媒中、一般式 (XIII) を有する化合物またはその反応性誘導体（酸ハライド類、活性エステル類または混合酸無水物類）と一般式 (XXII) を有する化合物またはその酸付加塩（例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩のような鉱酸塩）を反応させることにより行われる。

酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物 (XXIII) をハロゲン化剤（例えば、塩化オキザリル、塩化チオニル、臭化チオニル、シュウ酸クロリド、シュウ酸ジクロリド、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン等）と反応させ、酸ハライド類を製造し、その酸ハライド類と化合物 (XXII) またはその酸付加塩を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下（好適には存在下）、反応させることにより行われる。

上記反応に使用される塩基は、例えば、前記第C2工程で用いられたものと同様なものを挙げることができ、好適には、有機アミン類（特に好適には、ピリジン）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はアミド類（特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物 (XXIII) の反応および酸ハライド類と化合物 (XXII) またはその酸付加塩との反応とも、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$  乃至  $150^{\circ}\text{C}$  であり、好適には、ハロゲン化剤と化合物 (XXIII) との反応は  $-10^{\circ}\text{C}$  乃至  $100^{\circ}\text{C}$  であり、酸ハライド類と化合物 (XXII) またはその酸付加塩との反応は  $-20^{\circ}\text{C}$  乃至  $100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物 (XXIII) の反応および酸ハライド類と化合物 (XXII) またはその酸付加塩との反応とも、通常、30分間乃至80時間（好適には、1時間乃至48時間）である。

活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物 (XXIII) と活性エステル化剤を反応させ、活性エステル類を製造した後、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下（好適には存在下）、化合物 (XXII) またはその酸付加塩と反応させることによって行われる。

上記反応に使用される活性エステル化剤は、例えば、N-ヒドロキシサクシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ化合物；ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物；ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミド；カルボニルジイミダゾール；トリフェニルホスフィン；のような縮合剤の存在下に好適に行われる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、



例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、エーテル類又はアミド類（特に好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド）である。

上記反応に使用される塩基は、例えば、前記酸ハライド法において使用されるものと同様の塩基を挙げることができる。

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、活性エステル化反応では、 $-70^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）であり、活性エステル類と化合物（XXI）またはその酸付加塩との反応では、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、活性エステル化反応及び活性エステル類と化合物（XXI）またはその酸付加塩との反応ともに、通常、30分間乃至80時間（好適には、1時間乃至48時間）である。

混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下または非存在下（好適には、存在下）、化合物（XXI）と混合酸無水物化剤を反応させ、混合酸無水物類を製造した後、不活性溶媒中、混合酸無水物類と化合物（XXI）またはその酸付加塩を反応させることにより行われる。

上記反応に使用される塩基は、例えば、前記酸ハライド法において使用されるものと同様の塩基を挙げることができ、好適には有機アミン類（特に好適には、ピリジン）である。

上記反応に使用される混合酸無水物化剤は、例えば、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのような炭酸 $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキルハライド；ピバロイルクロリドのような $\text{C}_1\text{--C}_5$ アルカノイルハライド；シアノホスホン酸ジエチル、シアノホスホン酸ジフェニルのようなジ $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル若しくはジ $\text{C}_6\text{--C}_{14}$ アリールシアノリン酸であり、好適には、ジ $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル若

しくはジC<sub>6</sub>—C<sub>14</sub>アリールシアノリン酸（特に好適には、シアノホスホン酸ジエチル）である。

混合酸無水物類を製造する際に使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、エーテル類又はアミド類（特に好適には、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド）である。

混合酸無水物類を製造する反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常-50℃乃至100℃（好適には0℃乃至60℃）である。

混合酸無水物類を製造する反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至72時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

混合酸無水物類と化合物（XXII）またはその酸付加塩との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下（好適には、存在下）で行われ、使用される塩基および不活性溶媒は、前述された混合酸無水物類を製造する反応において使用されるものと同様である。

混合酸無水物類と化合物（XXII）またはその酸付加塩の反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-30℃乃至100℃（好適には、0℃乃至80℃）である。

混合酸無水物類と化合物（XXII）またはその酸付加塩の反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間（好適には、30分間乃至16時間）である。

また、本反応において、ジC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルシアノリン酸またはジC<sub>6</sub>—C<sub>14</sub>アリールシアノリン酸を使用する場合には、塩基の存在下、化合物（XXIII）と化合物（XXII）を直接反応させることもできる。

化合物 (X X I I I) において  $R^1$  が  $C_2-C_7$  アルコキシカルボニル基である場合、不活性溶媒の存在下又は非存在下 (好適には非存在下)、塩基の存在下又は非存在下、化合物 (X X I I I) と化合物 (X X I I) を反応させることにより行われる。

化合物 (X X I I I) と化合物 (X X I I) を反応させる反応において使用される塩基は、例えば、前記第 C 2 工程で用いられたものと同様なものを挙げることができ、好適には有機アミン類 (特に好適にはピリジン) である。

化合物 (X X I I I) と化合物 (X X I I) を反応させる反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類又はアミド類 (特に好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメチルホルムアミド) である。

反応温度は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $200^{\circ}\text{C}$  (好適には、 $50^{\circ}\text{C}$  乃至  $150^{\circ}\text{C}$ ) である。

反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、1 時間乃至 50 時間 (好適には、5 時間乃至 24 時間) である。

所望により行われる  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$  及び  $A'$  におけるアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法は、前記第 A 3 工程のアミノ、イミノ、ヒドロキシ及び／又はカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物 (I I p) は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で

洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

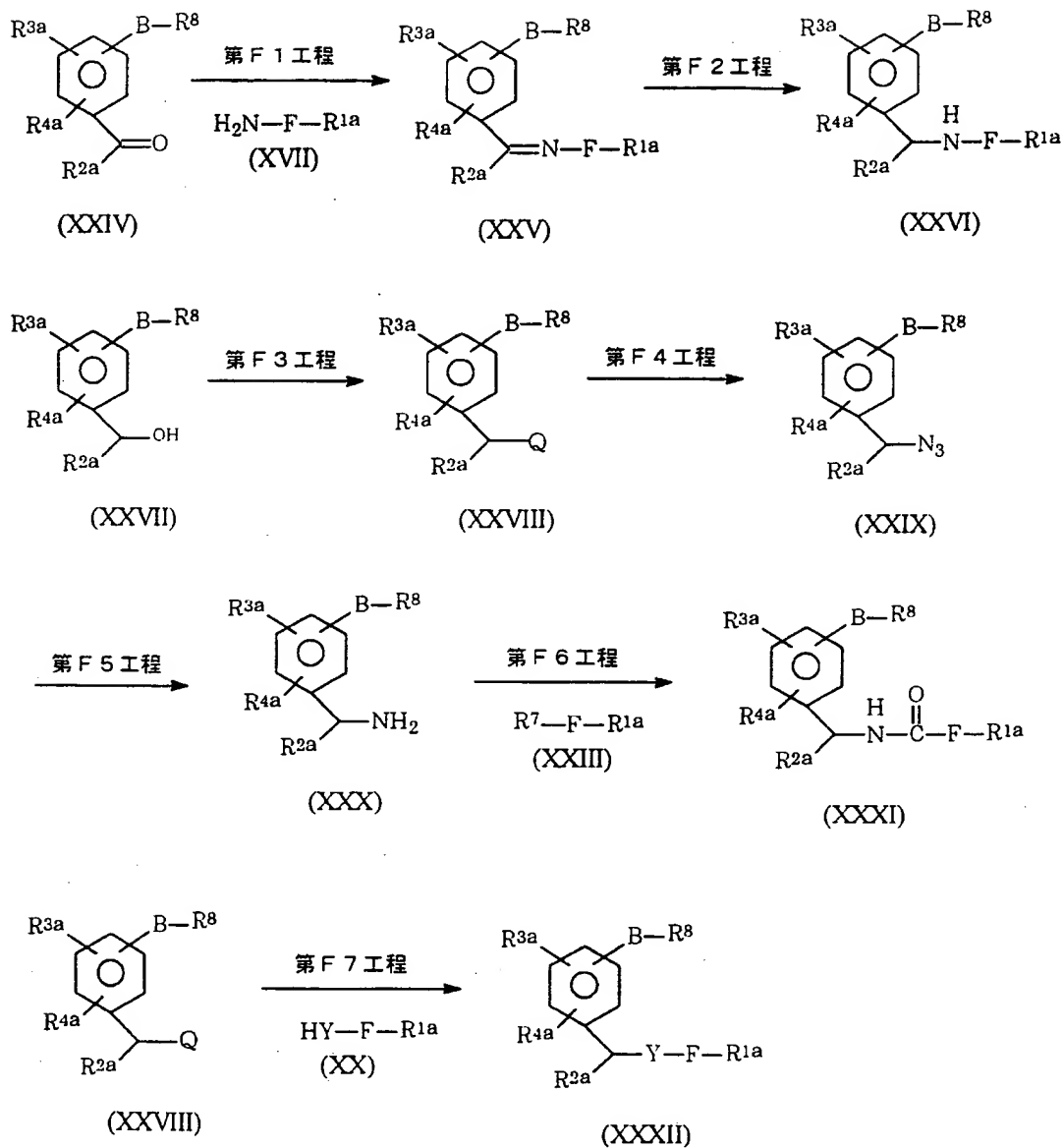
原料化合物 (I I I)、(V I)、(V I I I)、(X)、(X I I)、(X I V)、(X V I)、(X V I I)、(X I X)、(X X)、(X X I) 及び (X X I I I) は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。[例えば、

J. Org. Chem., 56, 1445-1453 (1991)、Organic Reaction, vol. 5, 301-330 (1991)等]。

原料化合物 (I I I)、(V I I I)、(X I V)、(X V I)、(X I X) 及び (X X I) は、例えば、以下の方法によっても製造できる。

F法は、化合物 (I I I)、(V I I I) 又は (X I V) において、Dが-CH-を有する基でありEが-NH-を有する基である化合物 (X X V I)、Dが-CH-を有する基でありEが式-NHCO-を有する基である化合物 (X X X I) 及びDが-CH-を有する基でありEが酸素原子又は硫黄原子である化合物 (X X X I I) を製造する方法である。

[F 法]



上記式中、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{F}$ 及び $\text{Y}$ は、前述したものと同意義を示し、 $\text{R}^8$ は、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$  ( $\text{R}^5$ は、前述したものと同意義を示す。)、アミノ基又はシアノ基を示し、 $\text{Q}$ は、通常、求核残基として脱離する基であれば特に限定はないが、好適には、塩素、臭素、碘素のようなハロゲン原子；トリクロロメチルオキシのようなトリハロゲノメチルオキシ基；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのような

ハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリースルホニルオキシ基を挙げることができ、特に好適には、ハロゲン原子及び低級アルカンスルホニルオキシ基である。

第F1工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XXI V)を有する化合物と化合物(XVI I)又はその酸付加塩(例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩のような鉱酸塩)を反応させることにより行われ、例えば、p-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸を触媒として加熱縮合する方法又は四塩化チタンのようなルイス酸を用いて縮合する方法により行われ、本工程は前記第E1工程と同様に行われる。

第F2工程は、化合物(XXVI)を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XXV)を還元することにより行われ、本工程は前記第E2工程と同様に行われる。

第F3工程は、一般式(XXVII I)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XXVI I)を有する化合物の水酸基を、塩基の存在下又は非存在下、脱離基Qに変換することにより行われる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、前記第C2工程で用いられたものと同様なものを挙げることができ、好適には有機アミン類(特に好適にはピリジン)である。

脱離基Qを形成する試薬としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドのようなスルホニルハライド；チオニルクロリド、チオニルブロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルブロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三沃化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五沃化リンのような五ハロゲン化リン類；オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシ沃化リンのようなオキシハロゲン化リン類；のようなハロゲン化剤を挙げることができ、好適には、三ハロゲン化リン類(特に好適には三臭化リン)である。

上記反応において使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエ

タン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適にはハロゲン化炭化水素類（特に好適にはジクロロメタン）である。

反応温度は、原料化合物、使用される試薬、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、使用される試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至50時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

第F4工程は、一般式（XXIX）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（XXVII）をアジド化することにより行われる。

上記反応において使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；アセトニトリルのようなニトリル類；を挙げることができ、好適にはアミド類（特に好適にはジメチルホルムアミド）である。

上記反応において使用される試薬としては、通常、アジド化に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジフェニル燐酸アジドのようなジアリール燐酸アジド誘導体；トリメチルシリルアジド、トリエチルシリルアジドのようなトリアルキルシリルアジド類；アジ化ナトリウム、アジ化カリウムのようなアジ化アルカリ金属塩類；を挙げることができ、好適にはアジ化アルカリ金属塩類（特に好適にはアジ化ナトリウム）である。

上記反応において触媒を使用してもよく、例えば、トリメチルシリルトリフレート、トリエチルシリルトリフレートのようなトリアルキルシリルトリフレート類、トリフルオロボランエテレート、塩化アルミニウム、塩化亜鉛のようなルイス酸を挙げることができる。

反応温度は、原料化合物、使用される試薬、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、使用される試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至50時間（好適には、30分間乃至12時間）である。

第F5工程は、一般式(XXX)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、トリフェニルフォスフィンのような還元剤を用いて化合物(XXIX)を還元することにより行われ、本工程は前記第E4工程と同様に行われる。

第F6工程は、化合物(XXXI)を製造する工程であり、化合物(XXX)と一般式(XXIII)を有する化合物を反応させることにより行われ、本工程は前記第E5工程と同様に行われる。

第F7工程は、化合物(XXVII)を製造する工程であり、不活性溶媒の存在下又は非存在下（好適には存在下）、化合物(XXVII)と塩基を反応させた後、化合物(XX)と反応させることにより行われる。

上記反応に使用される塩基は、例えば、前記第C2工程で用いられたものと同様なものを挙げることができ、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に好適には水素化ナトリウム）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アミド類（特に好適にはジメチルホルムアミド）である。

化合物(XXVII)と塩基を反応させる際の反応温度は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なるが、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ ）である。

化合物(XXVII)と塩基を反応させる際の反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、1時間分乃至10時間）である。



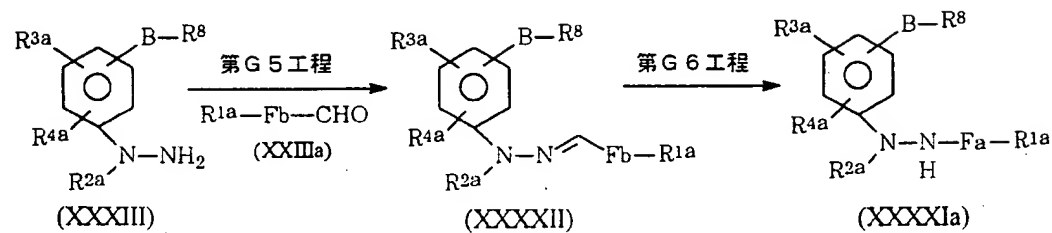
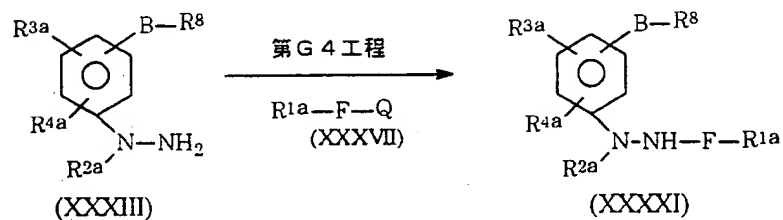
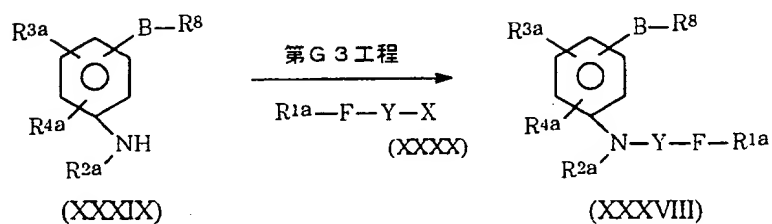
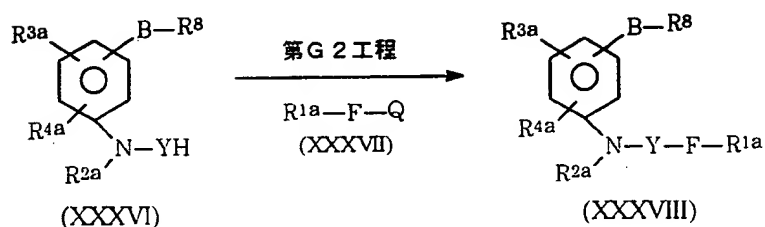
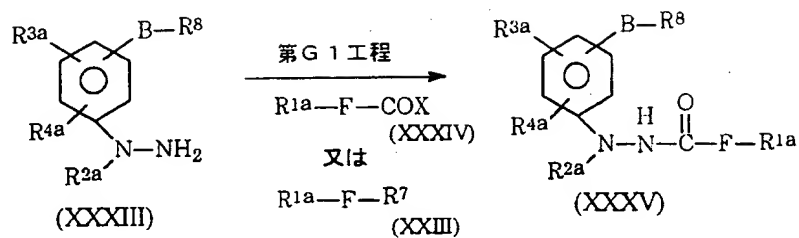
次いで化合物 (X X) と反応させる際の反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$  乃至  $200^{\circ}\text{C}$  (好適には、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $150^{\circ}\text{C}$ ) である。

次いで化合物 (X X) と反応させる際の反応時間は、通常、15 分間乃至 48 時間 (好適には、30 分間乃至 24 時間) である。

反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

G 法は、化合物 (I I I)、(V I I I) 又は (X I V) において、D が窒素原子であり E が  $-\text{NHCO}-$  を有する基である化合物 (X X X V)、D が窒素原子であり E が酸素原子又は硫黄原子である化合物 (X X X V I I I) 及び D が窒素原子であり E が  $-\text{NH}-$  を有する基である化合物 (X X X X I) を製造する方法である。

[G法]



上記式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、B、F、X、Y及びQは、前述したものと同意義を示し、Faは、 $C_1-C_6$ アルキレン基を示し、Fbは、 $C_1-C_5$ アルキレン基又は単結合を示す。

第G1工程は、化合物(XXXV)を製造する工程であり、不活性溶媒中(好適には、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類)、塩基(好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2,4,6-トリメチルピリジンのような有機アミン類)の存在下または非存在下、一般式(XXXIV)を有する化合物を一般式(XXXIII)またはその酸付加塩(好適には、塩酸塩)と、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ (好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ )で15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)反応させることにより行われる。

また、一般式(XXIII)を有する化合物を一般式(XXXIII)またはその酸付加塩(好適には、塩酸塩)と反応させることにより、別途化合物(XXXV)を製造することができ、本工程は、前記第E5工程と同様に行われる。

第G2工程は、化合物(XXXVIII)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、一般式(XXXVI)を有する化合物を一般式(XXXVII)を有する化合物と反応させることにより行われ、本工程は前記第F7工程と同様に行われる。

第G3工程は、化合物(XXXVIII)を別途製造する工程であり、不活性溶媒中、有機塩基(好適には、トリエチルアミン)の存在下、一般式(XXXIX)を有する化合物を一般式(XXXX)を有する化合物と反応させることにより行われ、本工程は前記第E3工程と同様に行われる。

第G4工程は、化合物(XXXXI)を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物(XXXVIII)を化合物(XXXVII)と反応させることにより行われ、本工程は前記第F3工程と同様に行われる。

第G5工程は、一般式(XXXXII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒

中、一般式 (X X I I I a) を有する化合物と化合物 (X X X I I I) 又はその酸付加塩 (例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩のような鋼酸塩) を反応させることにより行われ、例えば、p-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸を触媒として加熱縮合する方法又は四塩化チタンのようなルイス酸を用いて縮合する方法により行われ、本工程は前記第E 1工程と同様に行われる。

第G 6工程は、化合物 (X X X X I a) を製造する工程であり、化合物 (X X X X I I) を還元することにより行われ、本工程は、前記第E 2工程と同様に行われる。

なお、化合物 (X X X X I I) を接触還元することによっても化合物 (X X X X I a) を製造することができる。

接触還元による除去に使用される溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（特に好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

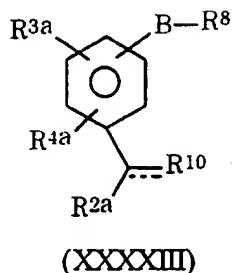
接触還元による除去に使用される使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適にはパラジウム-炭素である。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至10

0℃で、5分間乃至24時間実施される。

また、原料化合物(XVI)、(XIX)及び(XXI)は、下記一般式(XXXXIII)



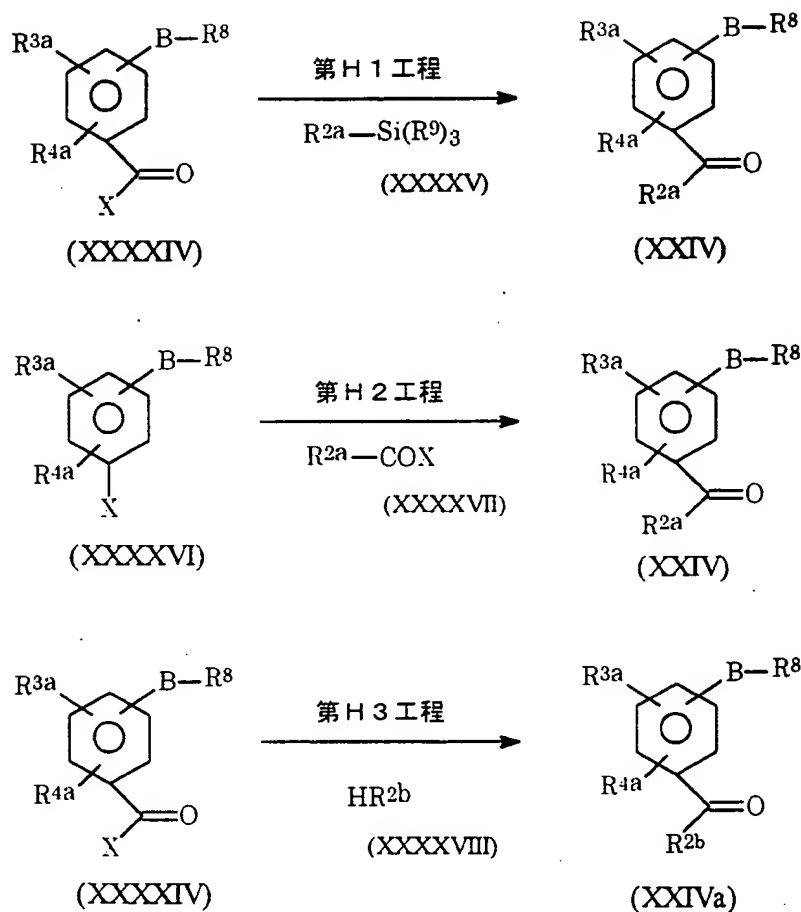
[上記式中、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^8$ 及びBは、前述したものと同意義を示し、破線が存在しない場合、 $R^{10}$ は、ハロゲン原子、アジドを示し、破線が単結合を示す場合、 $R^{10}$ は、酸素原子を示す。]

を有する化合物を、化合物(III)、(VIII)及び(XIV)のかわりに用いて、前記A、B、C及びD法における記載の方法と同様に行うことにより製造することができる。

反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

H法は、化合物 (XXIV) を製造する方法である。

[H法]



上記式中、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^8$ 、 $B$ 及び $X$ は、前述したものと同意義を示し、 $R^{2b}$ は、フェニル基、3位又は4位に置換基群 $a'$ から選択される基（置換基群 $a$ の基の定義に含まれるアミノ基が、保護されてもよいアミノ基である他、置換基群 $a$ の基の定義に含まれる基と同意義を示す。）で1個置換されたフェニル基、又は、3位及び4位に置換基群 $a'$ から選択される基で同一又は異なって2個置換されたフェニル基を示し、 $R^9$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基を示す。

第H1工程は、化合物 (XXIV) を製造する工程であり、一般式 (XXXXIV) を有する化合物を、不活性溶媒中（好適には、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類）、一般式 (XXXXV) を有する化合物と $-20^{\circ}C$ 乃至 $20^{\circ}C$ （好適には、 $0^{\circ}C$ 乃至 $150^{\circ}C$ ）で15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至16時間）

反応させることにより行われる。

第H2工程は、化合物(XXIV)を別途製造する工程であり、一般式(XXXXVI)を有する化合物を、不活性溶媒中(好適には、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類又はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類)、塩基(好適には、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウムのような有機リチウム類)の存在下、一般式(XXXXVII)を有する化合物と、 $-15^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ (好適には、 $-100^{\circ}\text{C}$ 乃至 $0^{\circ}\text{C}$ )で15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)反応させることにより行われる。尚、反応の経過とともに発生する酸を補足するために、有機アミン等(好適にはN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)存在下、反応させることもできる。

第H3工程は、一般式(XXIVa)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(XXIV)を、不活性溶剤中(好適には、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類)、一般式(XXXXVIII)と、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ (好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ )で15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至20時間)反応させることにより行われる。

また、化合物(XXXXIV)を、不活性溶剤中(好適には、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン炭化水素類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類)、化合物(XXXXVIII)と、ルイス酸類(好適には、塩化アルミニウム、塩化亜鉛)を用いて縮合させることによっても行われ、 $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ (好適には、 $50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ )で15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)反応させることにより行われる。

反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去

することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

原料化合物 (XXIIIa)、(XXIV)、(XXVII)、(XXXII)、(XXXIV)、(XXXVI)、(XXXVII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXII)、(XXXIV)、(XXXXV)、(XXXXVI)、(XXXXVII) 及び (XXXXVIII) は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される [例えば、Acta. Chim. Acad. Hung., 34, 75-76 (1962)、Chem. Ber., 28, 1625 (1895)、Chem. Abstr., 71, 12395 1j (1969) 等]。

#### 【発明の効果】

本発明の前記一般式 (I) 又は (II) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体は、優れた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を有し、本発明の前記一般式 (I) 又は (II) を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのエステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物、特に高脂血症、動脈硬化症の予防剤若しくは治療剤として有用である。

#### 【産業上の利用可能性】

本発明の前記一般式 (I) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル若しくはその他の誘導体を、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤 (例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$  澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、



メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限1mg（好適には、10mg）、上限2000mg（好適には、400mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500mg（好適には、300mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

## 【発明を実施するための最良の形態】

以下に、実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

## 実施例 1

5- [3- (フェニル- ((1R)-1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-57)

(1a) 3- [フェニル- ((1R)-1-フェニルエチルアミノ) メチル] 安息香酸メチルエステル

3.0 g の 3-ベンゾイル安息香酸メチルエステル、(R)-1-フェニルエチルアミン 3.2 ml 及びトリエチルアミン 1.4 ml を、ジクロロメタン 60 ml に溶解した後、0℃で四塩化チタン 1.4 ml のジクロロメタン溶液 15 ml を加え、反応液を室温で 4 時間攪拌した。反応液に氷冷下、炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、析出した不溶物をろ過して除去した。ろ液の有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣を 50 ml のメタノールに溶解し、これに酢酸 1.1 ml 及び水素化シアノホウ素ナトリウム 5.23 g を加えて、1 時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: シクロヘキサン/酢酸エチル = 19/1) で分離精製し、標記化合物の異性体 A を淡黄色油状物質として 850 mg、異性体 B を無色結晶として 1.1 g 得た。

## 異性体 A

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.38 (3H, d, J=6.6Hz), 3.60-3.68 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.68 (1H, s), 7.21-7.42 (12H, m), 7.56 (1H, d, J=7.6Hz), 7.92 (1H, d, J=7.7Hz), 8.02 (1H, s).

## 異性体 B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.38(3H, d, J=6.6Hz), 3.61-3.71(1H, m), 3.88(3H, s), 4.67(1H, s), 7.21-7.36(12H, m), 7.49(1H, d, J=7.8Hz), 7.85(1H, d, J=7.7Hz), 8.00(1H, s)。

(1 b) [3-(フェニル-((1 R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]メタノール

実施例(1 a)の3-[フェニル-((1 R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]安息香酸メチルエステルの異性体A 850 mgをテトラヒドロフラン10 mlに溶解させた後、水素化アルミニウムリチウムの1 Mテトラヒドロフラン溶液5.0 mlを0℃で加え、反応液を0℃で1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物2.0 gを加え、しばらく攪拌した後、不溶物をろ過して除去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1)で分離精製し、標記化合物の異性体Aを無色油状物として600 mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.37(3H, d, J=6.7Hz), 3.63-3.71(1H, m), 4.65(2H, s), 4.67(1H, s), 7.14-7.37(14H, m)。

実施例(1 a)の3-[フェニル-((1 R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]安息香酸メチルエステルの異性体B 1.10 gを用いて、実施例(1 b)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、標記化合物の異性体Bを無色油状物として780 mg得た。

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36(3H, d, J=6.7Hz), 3.63-3.70(1H, m), 4.61(2H, s), 4.63(1H, s), 7.15-7.36(14H, m)。

(1 c) 3-[フェニル-((1 R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒド

実施例(1 b)の[3-(フェニル-((1 R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]メタノールの異性体A 600 mgをジクロロメタン12 mlに溶解させ、更に1.6

4 g の二酸化マンガンを加え、室温で19時間攪拌した。二酸化マンガンをろ過して除去し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：酢酸エチル）で分離精製し、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として510mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.39(3H, d, J=6.7Hz), 3.60-3.67(1H, m), 4.72(1H, s), 7.15-7.89(14H, m), 10.20(1H, s)。

実施例(1b)の[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]メタノールの異性体Bを780mgを用いて、実施例(1c)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、標記化合物の異性体Bを無色油状物として500mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, d, J=6.6Hz), 3.65-3.72(1H, m), 4.69(1H, s), 7.23-7.84(14H, m), 9.95(1H, s)。

(1d) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(1c)の3-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体A 510mgをトルエン10mlに溶解させ、更に280mgの2,4-チアゾリジンジオン、0.03mlのピペリジン及び0.02mlの酢酸を加え、3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤=シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1）で分離精製し、標記化合物の異性体Aのフリー体を黄色油状物として650mg得た。このフリー体650mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体Aの塩酸塩を黄色粉末として530mg得た。

#### 異性体Aの塩酸塩

融点: 189-191°C (分解)

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.55(3H, d, J=6.8Hz), 4.01-4.11(1H, m), 4.87(1H, s), 7.18-7.85(15H, m).

実施例(1c)の3-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体B 500mgを用いて、実施例(1d)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、標記化合物の異性体Bを黄色油状物として680mg得た。このフリー体680mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体Bの塩酸塩を黄色粉末として630mg得た。

異性体Bの塩酸塩

融点 : 241-243°C (分解)

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.73(3H, d, J=6.6Hz), 4.02-4.13(1H, m), 4.78(1H, s), 7.19-7.83(15H, m)。

## 実施例2

5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1321)

(2a) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例1の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 620mgをジクロロメタン10mlに溶解させ、更に0.60mlのトリエチルアミン及び0.46gのクロロトリフェニルメタンを加え、反応液を室温で8時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1)で分離精製し、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として800mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.38(3H, d, J=6.7Hz), 3.60-3.67(1H, m), 4.63(1H, s), 7.17-7.55(29H, m), 7.76(1H, s).

実施例1の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 520mgを用いて、実施例(2a)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として830mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36(3H, d, J=6.7Hz), 3.63-3.71(1H, m), 4.61(1H, s), 7.17-7.46(29H, m), 7.68(1H, s)。

(2b) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(2a)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 800mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解させ、更に水素化ホウ素ナトリウム46mg及びエタノール10mlを加え、室温で一夜攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1)で分離精製し、標記化合物の異性体Aを無色油状物として300mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34-1.37(3H, m), 2.97-3.07(1H, m), 3.51-3.66(2H, m), 4.35-4.41(1H, m), 4.60(1H, d, J=2.9Hz), 7.04-7.39(29H, m)

実施例(2a)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 820mgを用いて、実施例(2b)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、標記化合物の異性体Bを無色油状物として360mg得た。

## 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 2.88-3.01(1H, m), 3.46-3.69(2H, m), 4.27-4.35(1H, m), 4.60(1H, s), 7.15-7.36(29H, m)。

(2c) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(2b)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 300 mgを酢酸6 mlに溶解させ、更に水2 mlを加え、80℃で一時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1)で分離精製し、標記化合物の異性体Aのフリー体を無色油状物として160 mg得た。このフリー体160 mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体Aの塩酸塩を無色粉末として130 mg得た。

## 異性体Aの塩酸塩

旋光度:  $[\alpha]_D^{23.5} = -16.0$  (C=0.1 EtOH)

融点: 166-168℃(分解)

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.42(3H, d, J=6.3Hz), 3.19-3.31(1H, m), 3.63-3.70(1H, m), 3.95-4.38(1H, m), 4.76(1H, s), 4.79-4.90(1H, m), 7.14-7.94(15H, m), 9.17-10.51(2H, m)。

実施例(2b)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 360 mgを用いて、実施例(2c)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、標記化合物の異性体Bのフリー体を無色粉末として70 mg得た。

## 異性体B

旋光度:  $[\alpha]_D^{23.5} = +76.1$  (C=1.0 EtOH)

融点: 161-162°C (分解)

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(3H, d, J=6.7Hz), 3.02-3.12(1H, m), 3.42-3.49(1H, m), 3.64-4.71(1H, m), 4.40-4.47(1H, m), 4.62(1H, s), 7.00-7.37(15H, m)。

### 実施例 3

5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン (例示化合物番号 3-20)

(3a) 4-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]安息香酸メチルエステル

6.0 g の 4-ベンゾイル安息香酸メチルエステル及び 6.4 ml の (R)-1-フェニルエチルアミンを用いて、実施例 (1a) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を淡黄色油状物として 8.36 g 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(3H, d, J=6.6Hz), 3.59-3.71(1H, m), 3.87 and 3.90 (total 3H, each s), 4.67(1H, s), 7.16-7.46(12H, m), 7.91(1H, d, J=8.4Hz), 8.00(1H, d, J=8.4Hz)。

(3b) [4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]メタノール

実施例 (3a) の 4-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]安息香酸メチルエステル 5.0 g を用いて、実施例 (1b) と同様に反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1) で分離精製して、標記化合物の異性体 A を無色油状物として 1.57 g、及び異性体 B を淡黄色油状物として 1.48 g 得た。

#### 異性体 A

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.63-3.70(1H, m), 4.63(1H, s), 4.67(2H, s), 7.13-7.41(14H, m)。

#### 異性体 B



NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.64-3.71(1H, m), 4.61(2H, s), 4.63(1H, s), 7.13-7.36(14H, m)。

(3 c) 4- [フェニル- ((1 R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル] ベンズアルデヒド

実施例 (3 b) の [4- (フェニル- ((1 R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) フェニル] メタノールの異性体 A 1.57 g を用いて、実施例 (1 c) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 A を淡黄色油状物として 1.50 g 得た。

異性体 A

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.38(3H, d, J=6.7Hz), 3.60-3.67(1H, m), 4.69(1H, s), 7.16-7.38(12H, m), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=8.3Hz), 9.99(1H, s)。

実施例 (3 b) の [4- (フェニル- ((1 R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) フェニル] メタノールの異性体 B 1.48 g を用いて、実施例 (1 c) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 B を淡黄色油状物として 1.05 g 得た。

異性体 B

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.38(3H, d, J=6.6Hz), 3.65-3.72(1H, m), 4.69(1H, s), 7.15-7.39(12H, m), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.3Hz), 9.94(1H, s)。

(3 d) 5- [4- (フェニル- ((1 R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例 (3 c) の 4- [フェニル- ((1 R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル] ベンズアルデヒドの異性体 A 500 mg を用いて、実施例 (1 d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 A を淡黄色粉末として 580 mg 得た。

異性体 A

融点 : 189-190°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.32(3H, d, J=6.6Hz), 3.52-3.57(1H, m), 4.60(1H, s), 7.16-7.56(14H, m), 7.74(1H, s)。

実施例 (3 c) の 4- [フェニル- ((1 R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル] ベン

ズアルデヒドの異性体B 500mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色粉末として420mg得た。

異性体B

融点: 218-220°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.31(3H, d, J=6.6Hz), 3.53-3.58(1H, m), 4.60(1H, s), 7.21-7.51(14H, m), 7.70(1H, s)。

#### 実施例4

5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号3-164)

(4a) 5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例3の5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体A 520mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として880mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(3H, d, J=6.6Hz), 3.59-3.66(1H, m), 4.64(1H, s), 7.15-7.47(29H, m), 7.74(1H, s)。

実施例3の5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体B 520mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として680mg得た。

異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=6.7Hz), 3.63-3.70(1H, m), 4.58(1H, s), 7.14-7.46(29H, m), 7.68(1H, s)。

(4b) 5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(4a)の5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 880mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色油状物として410mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34-1.38(3H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.45-3.67(2H, m), 4.37-4.41(1H, m), 4.63(1H, s), 7.13-7.42(29H, m).

実施例(4a)の5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 680mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色油状物として300mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H, d, J=6.7Hz), 2.98-3.08(1H, m), 3.37-3.45(2H, m), 4.32-4.36(1H, m), 4.59(1H, s), 7.06-7.35(29H, m).

(4c) 5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(4b)の5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 410mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aのフリー体を無色油状物として210mg得た。このフリー体210mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体Aの塩酸塩を淡黄色粉末として170mg得た。

#### 異性体A

融点: 168-170°C (分解)

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36-1.39(3H, m), 3.16-3.27(1H, m), 3.46-3.61(1H, m), 3.99(1H, s), 4.52-4.59(1H, m), 4.73(1H, s), 7.12-7.72(14H, m), 10.57-10.71(2H, m).

実施例(4b)の5-[4-(フェニルー((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 300 mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を無色油状物として160 mg得た。このフリー体を実施例(4c)の異性体Aを製造する方法と同様に塩化水素処理し、標記化合物の異性体Bの塩酸塩を淡黄色粉末として110 mg得た。

#### 異性体B

融点: 166-168°C (分解)

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.45-1.47(3H, m), 2.89-3.36(1H, m), 3.45-3.51(1H, m), 4.04(1H, s), 4.29-4.34(1H, m), 4.72(1H, s), 7.09-7.72(14H, m), 10.11-10.69(2H, m)。

#### 実施例5

5-[3-(フェニルー((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-168)

(5a) ヒドロキシ-[3-(フェニルー((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステル

実施例(1c)の3-[フェニルー((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体A 1.0 gに、シアノトリメチルシラン0.44 ml及びよう化亜鉛10 mgを加え、75°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却した後、メタノール2 ml及び4規定塩化水素-ジオキサン溶液4 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、テトラヒドロフラン4 ml及び水2 mlを加えて室温で一時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤: シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1)で分離精製し、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として790 mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.60-3.67(1H, m), 3.75(3H, s), 4.64(1H, s), 5.18(1H, s), 7.20-7.40(14H, m).

実施例(1c)の3-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体B 950mgを用いて、実施例(5a)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として690mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=6.8Hz), 3.62-3.70(1H, m), 3.71(3H, s), 4.62(1H, s), 5.11(1H, s), 7.22-7.36(14H, m).

(5b)メチルスルホニルオキシ-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステル

実施例(5a)のヒドロキシ-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体A 790mg及びトリエチルアミン0.6mlのジクロロメタン溶液20mlに、0℃で無水メタンスルホン酸730mgを加え、0℃で30分間攪拌した。反応液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として1.09g得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.54(3H, d, J=6.1Hz), 3.08 and 3.10(total 3H, each s), 3.77 and 3.79(total 3H, each s), 3.71-3.84(1H, m), 4.70(1H, s), 5.96 and 5.98(total 1H, each s), 7.19-7.53(14H, m).

実施例(5a)のヒドロキシ-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体B、690mgを用いて、実施例(5b)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として760mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(3H, d, J=6.6Hz), 2.99 and 3.00(total 3H, each s), 3.65-3.67(1H, m), 3.73 and 3.74(total 3H, each s), 4.63(1H, s), 5.88(1H, s), 7.23

-7.65(14H, m)。

(5c) 2-イミノ-5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-4-オン

実施例(5b)のメチルスルホニルオキシ- [3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体A 950mgをエタノール20mlに溶解させた後、チオ尿素0.19gを加え、1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル)で分離精製し、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として620mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.33(3H, d, J=6.5Hz), 3.58-3.65(1H, m), 4.60(1H, s), 5.17 and 5.18(total 1H, each s), 7.13-7.46(17H, m)。

実施例(5b)のメチルスルホニルオキシ- [3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体B 760mgを用いて、実施例(5c)の異性体Aを製造する方法と同様の反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として450mg得た。

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.34(3H, d, J=6.6Hz), 3.60-3.72(1H, m), 4.59(1H, s), 5.12 and 5.13(total 1H, each s), 7.05-7.34(17H, m)。

(5d) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(5c)の2-イミノ-5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-4-オンの異性体A 620mgのエタノール溶液12mlに、2規定塩酸12mlを加え5時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した

後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で分離精製し、標記化合物の異性体Aのフリー体を淡黄色油状物として530mg得た。このフリー体530mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素－酢酸エチル溶液を混合し、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である異性体Aの塩酸塩を淡黄色粉末として480mg得た。

#### 異性体A

融点：184－186℃（分解）

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.30(3H, d, J=6.8Hz), 3.83-3.96(1H, m), 4.72(1H, s), 5.36 and 5.42(total 1H, each s), 7.12-7.47(14H, m).

実施例(5c)の2-イミノ-5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-4-オンの異性体B450mgを用いて、実施例(5d)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を淡黄色油状物として190mg得た。このフリー体を同様にして塩化水素処理し、標記化合物である異性体Bの塩酸塩を淡黄色粉末として120mg得た。

#### 異性体B

融点：219－221℃（分解）

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.67(3H, br.s), 4.04-4.06(1H, m), 5.16(1H, br.s), 5.77(1H, s), 7.31-7.83(14H, m)。

#### 実施例6

5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩（例示化合物番号3-44）

(6a)ヒドロキシ-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステル

実施例(2c)の4-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体A500mgを用いて、実施例(5a)と同様に反応させ、精製して、

標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として430mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm : 1.36(3H, d, J=6.7Hz), 3.61-3.69(1H, m), 3.77(3H, s), 4.63(1H, s), 5.16(1H, s), 7.20-7.59(14H, m).

実施例(2c)の4-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体B550mgを用いて、実施例(5a)の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として470mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm : 1.36(3H, d, J=6.7Hz), 3.62-3.70(1H, m), 3.73(3H, s), 4.62(1H, s), 5.11(1H, s), 7.22-7.38(14H, m).

(6b)メチルスルホニルオキシ-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステル

実施例(6a)のヒドロキシ-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体A790mgを用いて、実施例(5b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として530mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm : 1.77(3H, d, J=7.3Hz), 3.13(3H, s), 3.74-3.86(1H, m), 3.79(3H, s), 4.70(1H, s), 5.94(1H, s), 7.19-7.88(14H, m).

実施例(6a)のヒドロキシ-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体B470mgを用いて、実施例(5b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として660mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm : 1.76(3H, d, J=6.4Hz), 2.99 and 3.00(total 3H, each s), 3.60 and 3.61(total 3H, each s), 4.11-4.17(1H, m), 4.78(1H, s), 5.87(1H, s), 7.31-7.80(14H, m).

(6c)2-イミノ-5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メ



チル) フェニル] チアゾリジン-4-オン

実施例(6b)のメチルスルホニルオキシ-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体A 500mgを用いて、実施例(5c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として290mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.33(3H, d, J=6.6Hz), 3.59-3.67(1H, m), 4.60(1H, s), 5.23 and 5.25(total 1H, each s), 6.92-7.40(16H, m).

実施例(6b)のメチルスルホニルオキシ-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]酢酸メチルエステルの異性体B 570mgを用いて、実施例(5c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として370mg得た。

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.34(3H, d, J=6.7Hz), 3.60-3.68(1H, m), 4.58(1H, s), 5.17(1H, s), 6.94-7.41(16H, m).

(6d) 5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(6c)の2-イミノ-5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-4-オンの異性体A 290mgを用いて、実施例(5d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aのフリー体を淡黄色油状物として130mg得た。このフリー体130mgを実施例(5d)と同様に塩化水素処理し、標記化合物である異性体Aの塩酸塩を白色粉末として95mg得た。

異性体A

融点: 187-189°C (分解)

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.42(3H, d, J=6.9Hz), 4.02(1H, br. s), 4.77(1H, s), 5.42 and 5.45(total 1H, each s), 7.11-7.78(15H, m).

実施例 (6 c) の 2-イミノ-5-[4-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)フェニル]チアゾリジン-4-オンの異性体 B 370 mg を用いて、実施例 (5 d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 B のフリー体を無色油状物として 220 mg 得た。このフリー体 220 mg を実施例 (5 d) と同様に塩化水素処理し、標記化合物である異性体 B の塩酸塩を無色粉末として 180 mg 得た。

#### 異性体 B

融点: 219-220°C (分解)

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.70(3H, d, J=5.7Hz), 4.10(1H, s), 5.04(1H, br.s), 5.80(1H, s), 7.32-7.72(14H, m)。

#### 実施例 7

5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-2-チオキノチアゾリジン-4-オン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-90)

実施例 (1 c) の 3-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体 A 500 mg をトルエン 10 ml に溶解させた後、320 mg のロダニン、0.03 ml のピペリジン及び 0.02 ml の酢酸を加え、20 分加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤=シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1) で分離精製し、標記化合物の異性体 A のフリー体を黄色油状物として 310 mg 得た。このフリー体 100 mg の酢酸エチル溶液と 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体 A の塩酸塩を黄色粉末として 82 mg 得た。

#### 異性体 A

融点: 188-190°C (分解)

NMR スペクトル(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 1.43-1.51(3H, m), 3.97-4.12(1H, m), 4.86(1H, s), 7.15-8.34(15H, m)。

実施例(1c)の3-[フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体B 1.0gを用いて、実施例7の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを黄色油状物として1.13g得た。このフリー体200mgを実施例(5d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物の異性体Bの塩酸塩を黄褐色粉末として120mg得た。

#### 異性体B

融点：234-236℃(分解)

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.71(3H, d, J=6.7Hz), 4.11-4.16(1H, m), 5.23(1H, s), 7.38-7.84(15H, m)。

#### 実施例8

5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]2-チオキソチアゾリジン-4-オン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-2387)

実施例7の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-2-チオキソチアゾリジン-4-オンの異性体A 500mgをエタノールに溶解させた後、水素化シアノホウ素ナトリウム290mg及び酢酸0.1mlを加え、3時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去して、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/シクロヘキサン=1/4)で分離精製し、標記化合物のフリー体を淡黄色油状物として440mg得た。このフリー体420mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である異性体Aの塩酸塩を淡黄色粉末として320mg得た。

#### 異性体A

融点：215-217℃(分解)

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.72(3H, d, J=5.9Hz), 3.13-3.41(2H, m), 4.07(1H, d, J=4.7Hz), 4.94-5.12(2H, m), 7.23-7.65(14H, m)。

実施例7の5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-2-チオキソチアゾリジン-4-オンの異性体B 800mgを用いて、実施例8の異性体Aを製造する方法と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を淡黄色油状物として690mg得た。このフリー体400mgを実施例(5d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である異性体Bの塩酸塩を淡黄色粉末として340mg得た。

#### 異性体B

融点：178-180℃(分解)

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.26-1.33(3H, m), 3.04-3.15(1H, m), 3.40-3.51(1H, m), 4.05(1H, s), 4.73-4.93(2H, m), 7.00-7.63(14H, m)。

#### 実施例9

5-[3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1013)

(9a) 3-(3-ベンゾイルフェニル)-2-ブロモプロピオン酸ブチルエステル

3-アミノベンゾフェノン10.3g及び47%臭化水素24.3mlをアセトン200mlに溶解させた後、3℃で亜硝酸ナトリウム3.96gの水溶液12mlを加え、同温度で40分攪拌した。反応液にアクリル酸n-ブチルを加えて室温で15分間攪拌した後、臭化第一銅0.75gを加えて室温で2時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=19/1)で分離精製し、標記化合物を黄色油状物として16.6g得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.90(3H, t, J=7.4Hz), 1.26-1.39(2H, m), 1.53-1.64(2H, m), 3.31(2H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 3.52(2H, dd, J=8.0, 14.1Hz), 4.13(2H, t, J=6.5Hz), 4.42(1H, t, J=7.6Hz), 7.40-7.84(9H, m)。

(9b) 5-(3-ベンゾイルベンジル)-2-イミノチアゾリジン-4-オン

実施例(9a)の3-(3-ベンゾイルフェニル)-2-ブロモプロピオン酸 ブチルエステル16.6gをジメチルホルムアミド260mlに溶解させた後、チオ尿素9.6g及び酢酸ナトリウム6.9gを加えて、60℃で2時間半攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をヘキサンに懸濁して、ろ取し、標記化合物を白色固体として8.5g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 3.08(1H, dd, J=8.7, 14.1Hz), 3.42(1H, dd, J=4.4, 14.1Hz), 4.61-4.66(1H, m), 7.49-7.75(9H, m), 8.71(1H, br. s), 8.93(1H, br. s)。

(9c) 5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(9b)の5-(3-ベンゾイルベンジル)-2-イミノチアゾリジン-4-オン8.49gをメタノール80mlに溶解させた後、6規定塩酸80mlを加え、10時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤: シクロヘキサン/酢酸エチル=3/1)で分離精製した。析出した固体をヘキサンに懸濁して、ろ取し、標記化合物を白色固体として7.7g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 3.24(1H, dd, J=9.4, 14.1Hz), 3.58(1H, dd, J=4.0, 14.1Hz), 4.56-4.60(1H, m), 7.43-7.80(9H, m), 8.91(1H, br. s)。

(9d) 5-[3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)フェニルメチル)ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン500mg、(R)-1-(1-ナフチル)エチルアミン0.5ml及びトリエチルアミン2.2mlをジクロロメタン10mlに溶解させた後、0℃で四塩化チタン0.35mlのジクロロメタン溶液5mlを加え、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液に氷冷下、炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え、析出した不溶物をろ過して除去した。ろ液の有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を10 mlのエタノールに溶解し、これに酢酸0.14 ml及び水素化シアノホウ素ナトリウム402 mgを加えて、3時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1）及び逆相クロマトグラフィー（溶出溶剤：アセトニトリル／水／酢酸／トリエチルアミン＝70／30／0.06／0.06）で分離精製し、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物質として241 mg得た。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50(3H, d, J=6.6Hz), 2.99-3.15(1H, m), 3.40-3.49(1H, m), 4.25-4.60(2H, m), 4.72 and 4.74(total 1H, each s), 7.00-7.91(16H, m)。

(9e) 5-[3-(((1R)-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)フェニルメチル)ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩

実施例(9d)で得られたフリー体241 mgの酢酸エチル溶液に塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として105 mg得た。

融点: 162-170°C

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(3H, br. s), 3.02-3.55(2H, m), 4.55-5.15(3H, m), 6.75-7.95(16H, m)。

#### 実施例10

5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-600)

(10a) 2-ブロモ-3-[3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル

3-アミノ-4-メトキシベンゾフェノン23.6 gを用いて、実施例(9a)と同様に

反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として43.0 g得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.90(3H, t, J=7.4Hz), 1.24-1.37(2H, m), 1.53-1.64(2H, m), 3.31(1H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 3.52(1H, dd, J=8.0, 14.1Hz), 3.90(3H, s), 4.14(2H, m), 4.42(1H, t, J=7.7Hz), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.42-7.43(2H, m), 7.61(1H, s), 7.65-7.68(1H, m), 7.82(2H, d, J=8.7Hz)。

(10b) 2-イミノ-5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン

実施例(10a)の2-ブロモ-3-[3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル43.0 gを用いて、実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として25.5 g得た。

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.07(1H, dd, J=8.8, 14.0Hz), 3.39-3.44(1H, m), 3.87(3H, s), 4.63(1H, dd, J=4.3, 8.7Hz), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.57(4H, m), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 8.73(1H, br.s), 8.95(1H, br.s)。

(10c) 5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(10b)の2-イミノ-5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン24.8 gを用いて、実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として24.5 g得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.25(1H, dd, J=9.5, 14.1Hz), 3.58(1H, dd, J=4.0, 14.1Hz), 3.90(3H, s), 4.59(1H, dd, J=4.3, 9.5Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48(2H, m), 7.63(1H, s), 7.68-7.70(1H, m), 7.82(2H, d, J=9.0Hz), 8.27(1H, br.s)。

(10d) 5-[3-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン6.64 g及び1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミン6.38 gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物質

として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として2.90g得た。

融点：153-158℃

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.61-1.70(3H, m), 3.04-3.18(1H, m), 3.25-3.44(1H, m), 3.73 and 3.76(total 3H, each s), 4.13-4.16(1H, m), 4.90-4.94(1H, m), 5.15-5.20(1H, m), 6.91-7.61(11H, m), 9.9-10.1(1H, m), 10.4-10.5(1H, m), 12.1(1H, br.s)。

#### 実施例11

5-[3-((1-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩(例示化合物番号2-804)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン500mg及び1-(4-メトキシフェニル)エチルアミン280mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を淡黄色固体として115mg得た。

融点：185-188℃

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.64-1.68(3H, m), 3.04-3.18(1H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.73 and 3.76(total 3H, each s), 3.78(3H, s), 3.96-4.02(1H, m), 4.90-5.07(2H, m), 6.94-7.00(4H, m), 7.21(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.26-7.29(2H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.48-7.57(4H, m), 9.78-9.82(1H, br.s), 10.26-10.32(1H, br.s), 12.08-12.13(1H, br.s)。

#### 実施例12

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩(例示化合物番号2-413)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.0g及び1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン850mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ精製して、標記化合物を淡黄色固体として390mg得た。



融点：215-217°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.68(3H, br), 3.02-3.17(1H, m), 3.34-3.43(1H, m), 3.73 and 3.76(total 3H, each s), 4.05-4.15(1H, m), 4.92-5.04(2H, m), 6.92-6.98(2H, m), 7.20-7.66(10H, m), 10.00(1H, br.s), 10.65(1H, br.s), 12.10(1H, br.s)。

### 実施例13

5-[3-((1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-892)

(13a) 5-[3-((1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン934mg及び1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン816mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として530mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.03-3.21(1H, m), 3.41-3.49(1H, m), 3.52-3.70(1H, m), 3.76 and 3.81(total 3H, each s), 3.86(3H, s), 3.89(3H, s), 4.42-4.56(2H, m), 6.71-7.28(11H, m)。

(13b) 5-[3-((1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(13a)で得られたフリー体530mgを実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として425mg得た。

融点：183°C (分解)

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.66(1H, br.s), 3.03-3.19(1H, m), 3.37-3.48(1H, m), 3.70-3.87(9H, m), 3.91-3.99(1H, br.s), 4.91-5.01(2H, m), 6.68-7.70(11H, m), 9.90(1H, br.s), 10.42(1H, br.s), 12.10(1H, br.s)。

## 実施例 14

5-[3-((1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-918)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.0g及び1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチルアミン744mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として335mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33(3H, d, J=6.6Hz), 3.03-3.21(1H, m), 3.43-3.69(2H, m), 3.76 and 3.81(total 3H, each s), 3.90(3H, s), 4.43-4.54(2H, m), 6.71-7.38(11H, m).

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として335mg得た。

融点: 134-136°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.61(3H, br. s), 3.03-3.18(1H, m), 3.26-3.43(1H, m), 3.71 and 3.73(total 3H, each s), 3.76-3.86(3H, m), 4.00-4.06(1H, m), 4.91-4.95(1H, m), 5.08(1H, br. s), 6.93-7.70(11H, m), 9.86(1H, br. s), 10.35(1H, br. s), 12.09(1H, br. s).

## 実施例 15

5-[3-((1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-907)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.0g及び1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミン951mg

を用いて、実施例(9 d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として354 mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.05-3.24(1H, m), 3.39-3.65(2H, m), 3.76-3.86(12H, m), 4.44-4.60(2H, m), 6.41-6.49(2H, m), 6.80 and 6.88(total 2H, each d, J=8.6Hz), 7.02-7.32(6H, m).

このフリー体を実施例(9 d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として307 mg得た。

融点 : 172-176 °C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.66(3H, d, J=5.5Hz), 3.05-3.19(1H, m), 3.25-3.44(1H, m), 3.65-3.75(12H, m), 3.96-4.06(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.13-5.18(1H, m), 6.92-7.01(2H, m), 7.21-7.68(6H, m), 9.88(1H, br. s), 10.24(1H, br. s), 12.08(1H, br. s)。

#### 実施例16

5-[3-((1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-994)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン500 mg及び1-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)エチルアミン725 mgを用いて、実施例(9 d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として333 mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33(3H, d, J=6.5Hz), 3.06-3.60(3H, m), 3.74 and 3.80(total 3H, each s), 4.41-4.58(2H, m), 5.03-5.04(4H, m), 6.44-6.55(3H, m), 6.76-6.87(2H, m), 7.00-7.44(16H, m).

このフリー体を実施例(9 d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として333 mg得た。

融点 : 159-163 °C

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.63(3H, br. s), 3.05-3.16(1H, m), 3.38-3.44(1H, m), 3.74 and 3.75(total 3H, eachs), 3.99(1H, br. s), 4.88-4.95(1H, m), 5.03-5.18(5H, m), 6.62-6.73(3H, m), 6.94-6.99(2H, m), 7.22-7.64(16H, m), 9.85-9.92(1H, m), 10.28-10.38(1H, m), 12.08-12.11(1H, m)。

#### 実施例 17

5-[3-(((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号 2-964)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0 g 及び (1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミン 892 mg を用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として 262 mg 得た。

融点: 160-162°C

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.70(3H, br. s), 3.02-3.17(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.73 and 3.76(total 3H, each s), 4.30(1H, br. s), 4.91-4.96(1H, m), 5.14(1H, br. s), 6.91-6.99(2H, m), 7.20-7.72(8H, m), 8.27-8.32(2H, m)。

#### 実施例 18

5-[3-((1-(4-フェニルオキシフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号 2-988)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0 g 及び 1-(4-フェニルオキシフェニル)エチルアミン 928 mg を用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として

702 mg 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.03-3.21(1H, m), 3.42-3.71(2H, m), 3.76 and 3.81(total 3H, each s), 4.43-4.50(1H, m), 4.58(1H, s), 6.80 and 6.88 (total 2H, each d, J=8.6Hz), 6.95-7.40(15H, m).

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として192 mg 得た。

融点 : 149 - 152 °C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.67(3H, br. s), 3.04-3.14(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.73 and 3.75(total 3H, each s), 4.07(1H, br. s), 4.87-4.95(1H, m), 5.05-5.15(1H, m), 6.86-7.63(17H, m)。

#### 実施例 19

5-[3-((1-(4-シクロヘキシルフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-975)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0 g 及び 1-(4-シクロヘキシルフェニル)エチルアミン 895 mg を用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物として 674 mg 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.20-1.50(5H, m), 1.70-2.40(8H, m), 2.43-2.53(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.40-3.67(2H, m), 3.76 and 3.80(total 3H, each s), 4.42-4.56(1H, m), 4.60(1H, s), 6.79 and 6.87(total 2H, each d, J=8.6Hz), 7.00-7.35(10H, m).

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として 651 mg 得た。

融点 : 128 - 136 °C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.19-1.46(5H, m), 1.65-1.85(8H, m), 2.50-2.60(1H, m)

), 3.05-3.16(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.74 and 3.75(total 3H, each s), 4.00(1H, br. s), 4.88-4.97(1H, m), 5.14-5.19(1H, m), 6.94-6.98(2H, m), 7.21-7.60(10H, m)。

#### 実施例 20

5-[3-((1-(4-ビフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-980)

実施例 (10c) の 5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0 g 及び 1-(4-ビフェニル)エチルアミン 868 mg を用いて、実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。このフリー体を実施例 (9d) と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として 700 mg 得た。

融点: 188-191°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.70(3H, br. s), 3.05-3.18(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 4.12(1H, br. s), 4.90-4.96(1H, m), 5.13-5.23(1H, m), 6.90-7.80(17H, m)。

#### 実施例 21

5-[3-((1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-699)

実施例 (10c) の 5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0 g 及び 1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチルアミン 836 mg を用いて、実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。このフリー体を実施例 (9d) と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として 208 mg 得た。

融点: 168-173°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.65(3H, d, J=4.9Hz), 3.06-3.17(1H, m), 3.33-3.45(1

H, m), 3.73 and 3.76 (total 3H, each s), 4.17 (1H, br. s), 4.90-4.94 (1H, m), 5.19-5.26 (1H, m), 6.93-7.71 (11H, m)。

## 実施例 22

5-[3-((1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-687)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.0g及び1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン塩酸塩1.12gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物として794mg得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, d, J=6.7Hz), 3.03-3.20(1H, m), 3.43-3.53(1H, m), 3.76 and 3.80 (total 3H, each s), 3.85-3.96(1H, m), 4.41-4.55(2H, m), 6.73-7.31(11H, m)。

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として736mg得た。

融点: 210-213℃

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.67(3H, br. s), 3.04-3.14(1H, m), 3.35-3.47(1H, m), 3.75(3H, s), 4.35(1H, br. s), 4.88-4.95(1H, m), 5.33(1H, br. s), 6.96-7.84(11H, m)。

## 実施例 23

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-265)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.0g及び1-(3-フルオロフェニル)エチルアミン塩酸塩1.02gを用い

て、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物として352mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35(3H, d, J=6.8Hz), 3.01-3.20(1H, m), 3.42-3.70(2H, m), 3.75 and 3.81(total 3H, each s), 4.40-4.56(2H, m), 6.77-7.33(12H, m).

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として333mg得た。

融点 : 201-203°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.67(3H, br. s), 3.04-3.18(1H, m), 3.30-3.44(1H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 4.13(1H, br. s), 4.90-4.95(1H, m), 5.10-5.19(1H, m), 6.90-7.65(12H, m).

#### 実施例24

5-[3-((1-(3,4-ジメチルフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-723)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.0g及び1-(3,4-ジメチルフェニル)エチルアミン塩酸塩1.08gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として719mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35(3H, d, J=6.7Hz), 2.26(6H, s), 2.97-3.15(1H, m), 3.42-3.65(2H, m), 3.75 and 3.80(total 3H, each s), 4.39-4.52(1H, m), 4.60(1H, br. s), 6.79 and 6.87(total 2H, each d, J=8.6Hz), 6.90-7.30(9H, m).

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として674mg得た。

融点 : 202-204°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.64(3H, br. s), 2.21-2.24(6H, m), 3.04-3.18(1H, m),



3.30-3.43(1H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 3.95(1H, br. s), 4.90-4.96(1H, m), 5.02-5.11(1H, m), 6.94-7.60(11H, m)。

#### 実施例 25

5-[3-(((1R)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (例示化合物番号 2-534)

実施例 (10c) の 5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.0 g 及び (1R)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン 880 mg を用いて、実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 357 mg 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(3H, d, J=6.6Hz), 3.04-3.70(3H, m), 3.79 and 3.84(total 3H, each s), 4.44-4.54(1H, m), 4.55(1H, s), 6.83 and 6.90(total 2H, d, J=8.6Hz), 7.03-7.35(8H, m), 7.48(2H, d, J=8.0Hz)。

#### 実施例 26

5-[3-((1-(4-クロロフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオン (例示化合物番号 2-520)

実施例 (9c) の 5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 500 mg 及び 1-(4-クロロフェニル)エチルアミン 0.45 ml を用いて、実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 207 mg 得た。

融点: 150-170°C

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H, d, J=6.6Hz), 3.06-3.21(1H, m), 3.46-3.50(1H, m), 3.60-3.70(1H, m), 4.42-4.60(2H, m), 7.00-7.38(13H, m)。

#### 実施例 27

5-[3-(フェニル-(2-フェニル-(2-フェニルシクロプロピルアミノ)メチル)ベ

ンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-174)

実施例 (9c) の 5-(3-ベンゾイルベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 500 mg 及び trans-2-フェニルシクロプロピルアミン塩酸塩 543 mg を用いて実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を黄色油状物として 210 mg 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85-1.01 (1H, m), 1.06-1.13 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 4.28-4.47 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 7.01-7.47 (12H, m).

このフリー体 210 mg を実施例 (9d) と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として 82 mg 得た。

融点: 128-140 °C

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.82-0.92 (1H, m), 1.60 (1H, br. s), 2.56 (2H, br. s), 3.16-3.40 (2H, m), 4.55-4.64 (1H, m), 5.24-5.34 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 6.94-7.66 (12H, m)。

#### 実施例 28

5-[3-((2-(3, 4-ジベンジルオキシフェニル) エチルアミノ) -フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-1001)

実施例 (9c) の 5-(3-ベンゾイルベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン 500 mg 及び 2-(3, 4-ジベンジルオキシフェニル) エチルアミン塩酸塩 1.18 g を用いて、実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として 405 mg 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.51-2.80 (4H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 4.77 (1H, s), 5.09-5.11 (4H, m), 6.66-6.89 (3H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.16-7.49 (19H, m).

このフリー体を実施例 (9d) と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として 397 mg 得た。

融点：178-184°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.91-2.97(4H, m), 3.07-3.17(1H, m), 3.40-3.47(1H, m), 4.92-4.99(1H, m), 5.07-5.08(4H, m), 5.56(1H, s), 6.68(1H, d,  $J=8.3$ Hz), 6.86(1H, s), 6.97(1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.25-7.46(15H, m), 7.57-7.69(4H, m)。

#### 実施例29

5-[3-(((1S)-1-(1-ナフチル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1013)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン500mg及び(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン0.51mlを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物として242mg得た。

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 1.50(3H, d,  $J=6.6$ Hz), 2.99-3.15(1H, m), 3.40-3.49(1H, m), 4.25-4.60(2H, m), 4.72 and 4.74(total 1H, each s), 7.00-7.91(16H, m)。

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として135mg得た。

融点：162-170°C

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 1.51(3H, br. s), 3.02-3.55(2H, m), 4.55-5.15(3H, m), 6.75-7.95(16H, m)。

#### 実施例30

5-[3-(((1R)-1-フェニルプロピルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1322)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン2.09g及び(R)-1-フェニルプロピルアミン2.0gを用いて実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色油状物として1.35g得た。

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 0.78-0.86(3H, m), 1.56-1.83(2H, m), 2.99-3.18(1H, m),

3.33-3.54(2H, m), 4.38-4.57(1H, m), 4.58(1H, s), 7.00-7.40(14H, m).

このフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として1.02g得た。

融点: 217-223°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.53-0.59(3H, m), 1.91-2.00(1H, m), 2.46-2.53(1H, m), 3.03-3.18(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.80(1H, br.s), 4.90-5.10(2H, m), 7.20-7.63(14H, m)。

### 実施例31

5-[3-((1-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-874)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン934mg及び1-(4-メトキシフェニル)エチルアミン901mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として805mg得た。

融点: 115-116°C

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67-1.70(3H, m), 3.02-3.18(1H, m), 3.25-3.44(1H, m), 3.78 and 3.79(total 3H, each s), 4.00-4.06(1H, m), 4.90-5.08(2H, m), 6.97-7.09(2H, m), 7.17-7.74(11H, m), 9.92-10.05(1H, br), 10.64-10.75(1H, br), 12.12(1H, br.s)。

### 実施例32

5-[3-((1-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-895)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン934mg及び1-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン1.09gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)

)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として789mg得た。

融点: 119-122°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.69(3H, d,  $J=5.8$ Hz), 3.02-3.19(1H, m), 3.27-3.47(1H, m), 3.721 and 3.724(total 3H, each s), 3.78(3H, s), 3.98-4.09(1H, m), 4.91-5.15(2H, m), 6.68-6.80(1H, m), 6.95-7.08(2H, m), 7.19-7.67(9H, m), 9.90-10.12(1H, br), 10.51-10.75(1H, br), 12.03-12.17(1H, br)。

### 実施例33

5-[3-((1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-910)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン934mg及び1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミン1.27gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として838mg得た。

融点: 113-114°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.70(3H, d,  $J=6.4$ Hz), 3.02-3.19(1H, m), 3.28-3.45(1H, m), 3.67(3H, s), 3.72(3H, s), 3.73(3H, s), 4.00-4.06(1H, m), 4.86-5.00(1H, m), 5.10-5.18(1H, br.m), 6.66-6.74(2H, m), 7.06-7.77(9H, m), 9.99-10.23(1H, br), 10.50-10.77(1H, br), 12.00-12.21(1H, br)。

### 実施例34

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-485)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン623mg及び1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン557mgを用いて、実施例(9d)と同

様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9 d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として397mg得た。

融点: 122-124°C

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.71(3H, br), 3.01-3.17(1H, m), 3.34-3.44(1H, m), 4.08-4.22(1H, br), 4.93-5.13(2H, m), 7.20-7.47(9H, m), 7.54-7.72(4H, m), 10.04-10.40(1H, br), 10.78-11.02(1H, br), 12.12(1H, br.s)。

### 実施例35

5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-671)

実施例(9 c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン934mg及び1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン913mgを用いて、実施例(9 d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9 d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として656mg得た。

融点: 114-115°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.69(3H, d, J=5.6Hz), 3.02-3.29(1H, m), 3.32-3.44(1H, m), 4.12-4.28(1H, br), 4.92-4.97(1H, m), 5.14-5.23(1H, br), 7.07-7.73(12H, m), 10.12-10.37(1H, br), 10.68-10.91(1H, br), 12.11(1H, br.s)。

### 実施例36

5-[3-((1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-923)

実施例(9 c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン934mg及び1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチルアミン1.02gを用いて、実施例(9 d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施

例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として652mg得た。

融点: 111-113°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.69 (3H, br. d,  $J=2.8$ Hz), 3.01-3.18(1H, m), 3.25-3.47(1H, m), 3.86(3H, s), 4.00-4.16(1H, br), 4.94-5.66(2H, m), 6.96-7.41(12H, m), 10.03-10.25(1H, br), 10.72-10.95 (1H, br), 12.12(1H, br. s)。

### 実施例37

5-[3-((1-(4-シクロヘキシルフェニル)エチルアミノ)フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-977)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン934mg及び1-(4-シクロヘキシルフェニル)エチルアミン1.22gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として150mg得た。

融点: 118-120°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.25-1.88(13H, m), 2.47-2.59(1H, m), 3.05-3.17(1H, m), 3.26-3.44(1H, m), 3.97-4.12(1H, br), 4.89-4.97(1H, m), 5.10-5.31(1H, br), 7.22-7.65(13H, m), 9.88-10.06(1H, br), 10.42-10.68(1H, br), 12.11(1H, br. s)。

### 実施例38

5-[3-((1-(4-ビフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-983)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン934mg及び1-(4-ビフェニル)エチルアミン1.18gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体で、下記の分析条件で区別される異性体A及びBを得た。(YMC社の逆相HPLCカラム: JH08S04-1546WD、150×4.6mm、溶出液

: アセトニトリル/酢酸-トリエチルアミン緩衝液 (水: 酢酸: トリエチルアミン=1000: 2: 2) = 60/40、流量: 1 ml/min、異性体A及びBはそれぞれ、22.41min及び25.11minに検出される。) そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩をそれぞれ白色固体として、異性体Aを158mg、異性体Bを110mg得た。

#### 異性体A

融点: 122-125°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.74(3H, d, J=6.30Hz), 3.10-3.17(1H, m), 3.28-3.46(1H, m), 4.09-4.21(1H, br), 4.92-4.98(1H, m), 5.12-5.23(1H, br), 7.22-7.79(18H, m), 10.04-10.16(1H, br), 10.64-77(1H, br), 12.12(1H, br. s).

#### 異性体B

融点: 152-154°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.73(3H, d, J=6.33Hz), 3.05-3.13(1H, m), 3.27-3.47(1H, m), 4.09-4.21(1H, br), 4.93-4.97(1H, m), 5.25-5.28(1H, br), 7.24-7.51(10H, m), 7.55-7.75(8H, m), 10.09-10.18(1H, br), 10.60-10.72(1H, br), 12.09 and 12.12 (total 1H, each s).

#### 実施例39

5-[3-((1-(4-フェノキシフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)-ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号2-987)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン934mg及び1-(4-フェノキシフェニル)エチルアミン1.28gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として885mg得た。

融点: 130-131°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.71(3H, d, J=4.6Hz), 3.02-3.15(1H, m), 3.30-3.47(1H, m), 4.03-4.19(1H, br), 4.89-5.07(1H, m), 5.11-5.16(1H, m), 6.96-7.08(4H, m), 7.1



7-7.47(10H, m), 7.53-7.74(4H, m), 10.11-10.20(1H, br), 10.77-10.94(1H, br), 12.11(1H, br. s)。

#### 実施例 40

5-[3-((1-(3, 5-ジベンジルオキシフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-996)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン934mg及び1-(3, 5-ジベンジルオキシフェニル)エチルアミン2.00gを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して標記化合物である塩酸塩を白色固体として561mg得た。

融点: 102-103°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.68(3H, d, J=6.3Hz), 3.02-3.15(1H, m), 3.25-3.47(1H, m), 3.95-4.08(1H, m), 4.88-5.24(6H, m), 6.60-6.73(3H, m), 7.21-7.74(19H, m), 10.02-10.25(1H, br), 10.71-10.92(1H, br), 12.06-12.17(1H, br)。

#### 実施例 41

5-[3-(((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-971)

実施例(9c)の5-(3-ベンゾイルベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン623mg及び(R)-1-(4-ニトロフェニル)エチルアミン811mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例(9d)と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として625mg得た。

融点: 110-111°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.65-1.71(3H, br), 3.01-3.17(1H, m), 3.35-3.47(1H, m), 4.26-4.38(1H, br), 4.92-5.00(1H, m), 5.13-5.22(1H, br), 7.21-7.47(5H, m), 7.51-7.81(6H, m), 8.23-8.29(2H, m), 10.33-10.58(1H, br), 10.92-11.15(1H, br), 12.12(1H, br)。

br. s)。

#### 実施例 4 2

5 - [ 3 - (((1 R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 5 3 9)

実施例 (9 c) の 5 - (3 - ベンゾイルベンジル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 6 2 3 m g 及び (R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミン 8 0 0 m g を用いて、実施例 (9 d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。そのフリー体を実施例 (9 d) と同様に塩化水素処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として 3 2 8 m g 得た。

融点 : 1 2 8 - 1 3 0 °C

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.61-1.79 (3H, br), 3.01-3.17 (1H, m), 3.27-3.48 (1H, m), 4.02-4.20 (1H, br), 4.92-5.18 (2H, m), 7.18-7.44 (7H, m), 7.52-7.75 (6H, m), 10.10-10.34 (1H, br), 10.81-11.03 (1H, br), 12.15 (1H, br. s)。

#### 実施例 4 3

5 - [ 3 - ((1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (3, 4 - ジメトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 6 1 7)

(4 3 a) 2 - ブロモ - 3 - [ 3 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) フェニル] プロピオン酸ブチルエステル

3 - アミノ - 3', 4' - ジメトキシベンゾフェノン 3 7 0 m g を用いて、実施例 (9 a) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として 5 2 1 m g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5Hz), 1.28-1.38 (2H, m), 1.57-1.63 (2H, m), 3.31 (1H, dd, J=7.4, 14.2Hz), 3.52 (1H, dd, J=7.9, 14.3Hz), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.09-4.19 (2H, m), 4.43 (1H, t, J=7.7Hz), 6.90 (1H, d, J=8.5Hz), 7.36 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=5.0Hz), 7.49 (1H, d, J=1.7Hz), 7.62 (1H, s), 7.66-7.69 (1H, m)。

(43b) 2-イミノ-5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン

実施例(43a)の2-ブロモ-3-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル29.1gを用いて、実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として16.6g得た。

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.07(1H, dd,  $J=8.8, 14.1$ Hz), 3.42(1H, dd,  $J=4.3, 14.1$ Hz), 3.83(3H, s), 3.87(3H, s), 4.64(1H, dd,  $J=4.3, 8.8$ Hz), 7.11(1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.31(1H, m), 7.37(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 7.45-7.58(4H, m), 8.72(1H, br.s), 8.94(1H, br.s)。

(43c) 5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(43b)の2-イミノ-5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン16.6gを用いて、実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体とし11.8g得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.27(1H, dd,  $J=8.6, 14.1$ Hz), 3.46(1H, dd,  $J=4.7, 14.1$ Hz), 3.82(3H, s), 3.87(3H, s), 4.98(1H, dd,  $J=4.5, 8.6$ Hz), 7.10(1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.30(1H, dd,  $J=2.0, 8.1$ Hz), 7.37(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 7.49-7.62(4H, m), 12.06(1H, br.s)。

(43d) 5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(3,4-ジメトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(43c)の5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン500mg及び1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミン423mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物質として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として251mg得た。

融点: 140-143°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.68(3H, m), 3.01-3.16(1H, m), 3.36-3.46(1H, m), 3.72 and 3.75(total 3H, each s), 3.78(3H, s), 4.12-4.22(1H, m), 4.91-5.12(2H, m), 6.90-7.72(10H, m), 10.05-10.20(1H, m), 10.65-10.85(1H, m), 12.11(1H, br. s)。

#### 実施例 4 4

5-[3-((1-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-(3,4-ジメトキシフェニル)メチル)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩(例示化合物番号2-821)

実施例(43c)の5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン500mg及び1-(4-メトキシフェニル)エチルアミン404mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を淡黄色固体として105mg得た。

融点: 114-117°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.55-1.75(3H, m), 3.05-3.17(1H, m), 3.36-3.45(1H, m), 3.72, 3.75, 3.77 and 3.78(total 9H, each s), 3.95-4.05(1H, m), 4.89-5.00(2H, m), 6.91-7.16(4H, m), 7.20-7.69(7H, m), 9.8-9.9(1H, br.), 10.3-10.6(1H, br.), 11.95-12.25(1H, br.)。

#### 実施例 4 5

5-[3-((1-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-(3,4-ジメトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩(例示化合物番号2-893)

実施例(43c)の5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン500mg及び1-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン488mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として97mg得た。

融点：138-142°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-1.75(3H, m), 3.02-3.18(1H, m), 3.36-3.45(1H, m), 3.72, 3.73, 3.74, 3.75, 3.77, 3.78 and 3.79(total 12H, each s), 3.95-4.05(1H, m), 4.91-5.00(2H, m), 6.69-7.67(10H, m), 9.85-9.90(1H, br. s), 10.40-10.60(1H, br. s), 12.05-12.15(1H, br. s)。

#### 実施例 46

5-[3-((1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチルアミノ)-(3,4-ジメトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-908)

実施例(43c)の5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 500 mg 及び 1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-エチルアミン 569 mg を用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 89 mg 得た。

融点：135-140°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-1.75(3H, m), 3.04-3.18(1H, m), 3.36-3.45(1H, m), 3.66, 3.68, 3.72, 3.73, 3.75 and 3.78(total 15H, each s), 3.98-4.06(1H, m), 4.90-5.00(1H, m), 5.05-5.20(1H, m), 6.67-6.74(2H, m), 6.90-7.72(7H, m), 9.80-9.95(1H, br. s), 10.25-10.45(1H, m), 12.0-12.15(1H, br. s)。

#### 実施例 47

5-[3-((1-(4-ビフェニル)エチルアミノ)-(3,4-ジメトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-981)

実施例(43c)の5-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 500 mg 及び 1-(4-ビフェニル)エチルアミン 531 mg を用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 274 mg 得た。

融点：148℃

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.65-1.80(3H, m), 3.03-3.18(1H, m), 3.36-3.46(1H, m), 3.72 and 3.76(total 3H, each s), 3.79(3H, s), 4.10-4.20(1H, m), 4.92-5.01(1H, m), 5.07-5.13(1H, m), 6.92-7.76(16H, m), 9.90-10.10(1H, m), 10.60-10.80(1H, m), 12.05-12.15(1H, br. s)。

#### 実施例 48

5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-626)

(48a) [3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)フェニル]-2-ブロモプロピオン酸ブチルエステル

3-アミノ-3',4',5'-トリメトキシベンゾフェノン塩酸塩 1.32 g を用いて、実施例 (9a) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を 1.60 g 得た。

NMR スペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm : 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.25-1.38(2H, m), 1.56-1.63(2H, m), 3.31(1H, dd, J=7.6, 14.3Hz), 3.53(1H, dd, J=7.8, 14.3Hz), 3.89(6H, s), 3.95(3H, s), 4.14(2H, dt, J=4.1, 6.6Hz), 4.44(1H, t, J=7.7Hz), 7.06(2H, s), 7.45-7.46(2H, m), 7.65(1H, s), 7.69-7.73(1H, s)。

(48b) 5-[3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)ベンジル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン

実施例 (48a) の [3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)フェニル]-2-ブロモプロピオン酸ブチルエステル 1.59 g を用いて実施例 (9b) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 1.12 g 得た。

融点：114-116℃

NMR スペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm : 3.07(1H, dd, J=8.9, 14.1Hz), 3.43(1H, dd, J=4.4, 14.1

Hz), 3.78(3H, s), 3.83(6H, s), 4.63-4.66(1H, m), 7.01(2H, s), 7.47-7.65(4H, m), 8.82(2H, br.s)。

(48c) 5-[3-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(48b)の5-[3-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ベンジル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン1.10gを用いて、実施例(9c)と同様に反応させ精製して、標記化合物を白色固体として659mg得た。

融点: 161-163°C

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.26(1H, dd, J=9.3, 14.2Hz), 3.59(1H, dd, J=4.2, 14.1Hz), 3.89(6H, s), 3.96(3H, s), 4.58-4.61(1H, m), 7.05(2H, s), 7.44-7.53(2H, m), 7.72-7.75(1H, s), 7.66(1H, m), 8.36(1H, br.s)。

(48d) 5-[3-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(48c)の5-[3-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン567mg、1-(3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミン472mgを用いて実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として259mg得た。

融点: 128-131°C (分解)

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.71-1.72(3H, br.s), 3.02-3.17(1H, m), 3.34-3.46(1H, m), 3.60 and 3.65(total 3H, each s), 3.78 and 3.82(total 6H, each s), 4.13-4.31(1H, br.m), 4.90-5.18(2H, br.m), 7.10(9H, br.s), 10.04-10.38(1H, br.m), 10.71-11.06(1H, br.m), 12.11(1H, br.s)。

#### 実施例49

5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ) - (3-ブロモフェニル) メチル) ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号2-1231)

(49a) 2-ブロモ-3-[3-(3-ブロモベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル

3,3'-ジアミノベンゾフェノン5.0g及び47%臭化水素20.8mlをアセトン100mlに溶解させた後、氷冷下、亜硝酸ナトリウム3.4gの水溶液30mlを加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液にアクリル酸n-ブチルを加えて室温で30分攪拌した後、臭化第一銅0.32gを加えて室温で3時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=20/1)で分離精製し、標記化合物を黄色油状物として2.05g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.33(2H, m), 1.55-1.69(2H, m), 3.31(1H, dd, J=7.5, 14.2Hz), 3.53(1H, dd, J=7.8, 14.3Hz), 4.15(2H, m), 4.42(1H, t, J=7.6Hz), 7.35-7.93(8H, m)。

(49b) 2-イミノ-5-[3-(3-ブロモベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン

実施例(49a)の2-ブロモ-3-[3-(3-ブロモベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル3.42gを用いて、実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として2.34g得た。

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.07(1H, dd, J=8.9, 14.1Hz), 3.43(1H, dd, J=4.3, 14.1Hz), 4.63(1H, m), 7.47-7.91(8H, m), 8.70(1H, br.s), 8.94(1H, br.s)。

(49c) 5-[3-(3-ブロモベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(49b)の2-イミノ-5-[3-(3-ブロモベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン2.33gを用いて、実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物とし2.09g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 3.28(1H, dd, J=9.0, 14.1Hz), 3.57(1H, dd, J=4.2, 14.1Hz), 4.59(1H, m), 7.37-7.81(7H, m), 7.92(1H, t, J=1.5Hz), 8.23(1H, br.s)。



(49d) 5-[3-(((1R)-1-フェニル)エチルアミノ)-(3-ブロモフェニル)メチル]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(49c)の5-[3-(3-ブロモベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン500mg及び(R)-1-フェニルエチルアミン0.33mlを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色油状物質として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として110mg得た。

融点: 136-139°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.60-1.80(3H, m), 3.06-3.18(1H, m), 3.35-3.47(1H, m), 4.02-4.09(1H, m), 4.89-4.95(1H, m), 5.05-5.36(1H, m), 7.25-7.93(13H, m), 10.0-10.25(1H, m), 10.5-10.9(1H, m), 12.1(1H, br. s)。

#### 実施例50

5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-フルオロフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-553)

(50a) 2-ブロモ-3-[3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル

3-アミノ-4-フルオロベンゾフェノン11.5gを用いて、実施例(9a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として19.2g得た。

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(2H, m), 1.55-1.63(2H, m), 3.31(1H, dd, J=7.5, 14.3Hz), 3.52(1H, dd, J=7.8, 14.2Hz), 4.14(2H, m), 4.42(1H, t, J=7.5Hz), 7.17(2H, q, J=8.7Hz), 7.42-7.48(2H, m), 7.63(1H, s), 7.67(1H, dd, J=2.2, 6.5Hz), 7.84(2H, dd, J=5.5, 8.9Hz)。

(50b) 2-イミノ-5-[3-(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン

実施例(50a)の2-ブromo-3-[3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル19.1gを用いて、実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として9.44g得た。

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.09(1H, dd,  $J=8.6, 14.1$ Hz), 3.41(1H, dd,  $J=4.3, 14.0$ Hz), 4.64(1H, dd,  $J=4.4, 8.6$ Hz), 7.41(2H, q,  $J=8.9$ Hz), 7.48-7.61(4H, m), 7.83(2H, dd,  $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.72(1H, br. s), 8.95(1H, br. s)。

(50c) 5-[3-(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(50b)の2-イミノ-5-[3-(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン9.40gを用いて、実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体とし8.97g得た。

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 3.27(1H, dd,  $J=9.4, 14.2$ Hz), 3.57(1H, dd,  $J=4.0, 14.1$ Hz), 4.59(1H, dd,  $J=3.8, 9.0$ Hz), 7.18(2H, dd,  $J=8.7, 8.7$ Hz), 7.47-7.50(2H, m), 7.65(1H, s), 7.68-7.71(1H, m), 7.82-7.86(2H, m), 8.20(1H, br. s)。

(50d) 5-[3-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-フルオロフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(50c)の5-[3-(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン500mg及び1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミン477mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物質として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として450mg得た。

融点: 134-137°C

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.60-1.80(3H, m), 3.03-3.18(1H, m), 3.30-3.50(1H, m), 4.10-4.25(1H, m), 4.91-4.96(1H, m), 5.20-5.28(1H, m), 7.05-7.81(11H, m), 10.15-10.4(1H, m), 10.75-11.00(1H, m), 12.1(1H, br. s)。

## 実施例 51

5- [3- (((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル) ベンジリデン]  
チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-54)

(51a) 3- [(((1R)-1-フェニルエチルイミノ)-シクロヘキシルメチル] 安息香  
酸メチルエステル

3-シクロヘキシルカルボニル安息香酸メチルエステル 1.77 g、(R)-1-フェニル  
エチルアミン 1.83 ml 及びトリエチルアミン 4.01 ml を、無水塩化メチレン 10 ml  
に溶解させた後、氷冷下、四塩化チタン 0.95 ml の無水塩化メチレン溶液 10 ml を加え  
、室温で 2 時間攪拌した。反応液に無水エタノール 25 ml 及び水素化シアノホウ素ナトリウ  
ム 1.90 g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、析出した不溶  
物をろ別した。ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒  
を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: シクロ  
ヘキサン/酢酸エチル = 40/1) で分離精製し、標記化合物を黄色油状物として 1.95 g  
得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.8-2.1 (14H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.91 and 3.92 (tot  
al 3H, each s), 7.16-7.93 (9H, m)。

(51b) 3- [(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル) フェニ  
ル] メタノール

実施例 (51a) の 3- [(((1R)-1-フェニルエチルイミノ)-シクロヘキシルメチル]  
安息香酸メチルエステル 1.95 g を無水テトラヒドロフラン 50 ml に溶解させた後、氷  
冷下、水素化アルミニウムリチウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 8.4 ml を加えた後、0  
℃で 6 時間攪拌した。反応液を氷水にあげて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩  
水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合  
物を無色油状物として 1.66 g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.8-2.1 (14H, m), 3.81-3.61 (2H, m), 4.64-4.71 (3H, m),  
7.03-7.40 (9H, m)。

(51c) 3- [((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル] ベンズアルデヒド

実施例(51b)の3- [((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル] フェニル] メタノール1.66gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1)で分離精製して、標記化合物の異性体Aを黄色油状物として680mg、異性体Bを黄色油状物として410mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.80(13H, m), 1.95-2.05(1H, m), 3.49-3.59(2H, m), 7.12-7.72(9H, m), 9.96(1H, s).

異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.70-2.05(14H, m), 3.14(1H, d, J=7.5Hz), 3.36(1H, q, J=6.6Hz), 7.13-7.89(9H, m), 10.03 and 10.04(total 1H, each s).

(51d) 5- [3- (((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(51c)の3- [((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル] ベンズアルデヒドの異性体A 670mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色固体として690mg得た。

異性体A

融点: 178-181°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.60-1.30(5H, m), 1.50-1.75(7H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 4.10-4.20(2H, m), 7.30-7.65(9H, m), 7.74(1H, s), 9.15-9.55(1H, br), 9.70-9.95(1H, br), 12.50-12.80(1H, br).

実施例(51c)の3- [((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル] ベンズアルデヒドの異性体B 410mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを黄色固体として25mg得た。

## 異性体B

融点：165-168℃

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.60-2.10(14H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.90-4.00(1H, m), 7.28-7.80(10H, m), 9.20-9.70(1H, br), 9.90-10.30(1H, br), 12.50-12.80(1H, br)。

## 実施例52

5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号2-1192)

(52a) 5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例51の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩の異性体A 500mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを白色固体として350mg得た。

## 異性体A

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 0.80-1.80(13H, m), 1.91-2.01(1H, m), 3.47-3.58(2H, m), 7.11-7.39(18H, m), 7.46(6H, d, J=7.1Hz), 7.73(1H, s)。

実施例51の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩の異性体B 187mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色泡状物として258mg得た。

## 異性体B

NMRスペクトル(CDC $_3$ )  $\delta$  ppm: 0.70-2.10(14H, m), 3.05(1H, d, J=7.3Hz), 3.36(1H, q, J=6.6Hz), 7.12-7.79(25H, m)。

(52b) 5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(52a)の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 500mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ精製して、標記化合物の異性体Aを無色泡状物として255mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.78(13H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.89-2.99(1H, m), 3.43-3.58(3H, m), 4.26-4.38(1H, m), 7.01-7.32(18H, m), 7.38(6H, m)。

実施例(52a)の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 258mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ精製して、標記化合物の異性体Bを無色油状物として100mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.68-2.05(14H, m), 2.97-3.06(2H, m), 3.35-3.59(2H, m), 4.39(1H, dd, J=3.8, 10.0Hz), 6.97-7.39(24H, m)。

(52c) 5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩

実施例(52b)の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 250mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを白色固体として90mg得た。

#### 異性体A

融点: 150-153°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.67-1.24(5H, m), 1.46-1.85(8H, m), 1.99-2.10(1H, m), 3.17(1H, dd, J=8.5, 14.1Hz), 3.32-3.42(1H, m), 3.95-4.10(2H, m), 4.91(1H, dd, J=4.5, 8.5Hz), 7.22-7.40(9H, m), 9.10-9.50(2H, br), 11.9-12.1(1H, br)。

実施例(52b)の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-シクロヘキシル

メチル) ベンジル] - 3 - (トリフェニルメチル) チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体 B 100 mg を用いて、実施例 (2 c) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 B を淡黄色固体として 19 mg 得た。

#### 異性体 B

融点: 138-141°C

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.64-1.99 (14H, m), 3.12-3.26 (1H, m), 3.35-3.48 (2H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.86-4.97 (1H, m), 7.06-7.42 (9H, m), 9.10-9.20 (1H, br), 9.70-9.80 (1H, br), 12.00-12.10 (1H, br)。

#### 実施例 53

5 - [3 - (((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル) ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-1)

(53a) 3 - [((1R) - 1-シクロヘキシルエチルイミノ) - シクロヘキシルメチル] 安息香酸メチルエステル

3-シクロヘキシルカルボニル安息香酸メチルエステル 1.77 g 及び (R) - 1-シクロヘキシルエチルアミン 2.18 ml を用いて、実施例 (51a) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として 1.85 g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.75-2.30 (25H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 3.91 and 3.96 (total 3H, each s), 7.33-7.48 (2H, m), 7.88-7.90 (2H, m)。

(53b) [3 - (((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル) フェニル] メタノール

実施例 (53a) の 3 - [((1R) - 1-シクロヘキシルエチルイミノ) - シクロヘキシルメチル] 安息香酸メチルエステル 1.85 g を用いて、実施例 (51b) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として 1.53 g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.70-2.20 (26H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 4.69-4.72 (2H, m), 7.16-7.40 (4H, m)。

(53c) 3- [((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル] ベンズアルデヒド

実施例(53b)の[3- ((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル) フェニル] メタノール 1.53gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、精製して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤: シクロヘキサン/酢酸エチル= 20/1~10/1)で分離精製して、標記化合物の異性体Aを黄色油状物として780mg, 異性体Bを黄色油状物として267mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-1.80(24H, m), 1.84-1.94(1H, m), 2.05(1H, m), 3.55(1H, d, J=7.0Hz), 7.46(1H, dd, J=7.3, 7.6Hz), 7.55(1H, d, J=7.5Hz), 7.72-7.75(2H, m), 10.02(1H, s).

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 0.73-1.80(24H, m), 1.92-1.97(1H, m), 2.26(1H, m), 3.50(1H, d, J=7.0Hz), 7.46(1H, dd, J=7.4, 7.5Hz), 7.55(1H, d, J=7.7Hz), 7.72-7.76(2H, m), 10.02(1H, s).

(53d) 5- [3- ((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル) ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(53c)の3- [((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル] ベンズアルデヒドの異性体A 780mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aの塩酸塩を黄色固体として760mg得た。

異性体A

融点: 266-268℃

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.65-1.85(23H, m), 2.01-2.25(2H, m), 2.50-2.65(1H, m), 4.24-4.35(1H, m), 7.59-7.76(5H, m), 8.60-8.85(2H, br), 12.59-12.77(1H, br).

実施例(53c)の3- [((1R) - 1-シクロヘキシルエチルアミノ) - シクロヘキシルメチル] ベンズアルデヒドの異性体B 260mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ



、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を黄色固体として270mg得た。

#### 異性体B

融点：99-102°C

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm： 0.81-1.82(24H, m), 1.95-2.00(1H, m), 2.31-2.39(1H, m), 3.51(1H, d, J=7.1Hz), 7.30-7.45(3H, m), 7.51(1H, s), 7.87(1H, s)。

#### 実施例54

5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)-ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号2-179)

(54a) 5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例53の5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩の異性体A 580mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを白色固体として421mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm： 0.77-1.78(24H, m), 1.87-1.92(1H, m), 2.01-2.09(1H, m), 3.47(1H, d, J=6.8Hz), 7.17-7.39(13H, m), 7.45-7.48(6H, m), 7.77(1H, s)。

実施例53の5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体B 156mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色泡状物として230mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm： 0.71-1.78(24H, m), 1.80-1.94(1H, m), 2.21-2.30(1H, m), 3.43(1H, d, J=6.8Hz), 7.17-7.48(19H, m), 7.77(1H, s)。

(54b) 5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメ

チル) ベンジル] - 3 - (トリフェニルメチル) チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(54a)の5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体A 410mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色泡状物として310mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 0.77-1.78(24H, m), 1.89-1.94(1H, m), 2.05-2.09(1H, m), 2.96(1H, dd, J=10.6, 13.8Hz), 3.41(1H, d, J=7.1Hz), 3.56(1H, dd, J=10.5, 13.8Hz), 4.08-4.42(1H, m), 7.00-7.41(19H, m).

実施例(54a)の5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)-ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体B 230mgを用いて実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色泡状物として90mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 0.72-1.78(24H, m), 1.90-2.01(1H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.55-3.65(1H, m), 4.35-4.45(1H, m), 7.00-7.40(19H, m).

(54c) 5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(54b)の5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体A 300mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色固体として114mg得た。

#### 異性体A

融点: 164-168°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.65-1.69(23H, m), 1.99-2.05(2H, m), 2.45-2.55(1H,

m), 3.10-3.29(1H, m), 3.36-3.42(1H, m), 4.13-4.18(1H, m), 4.89-4.95(1H, m), 7.22-7.42(4H, m), 8.30-8.51(2H, br), 12.03(1H, br s)

実施例(54b)の5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-シクロヘキシルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 90mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色固体として13mg得た。

異性体B

融点: 121°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.74-1.79(23H, m), 1.89-2.07(2H, m), 2.70-2.75(1H, m), 3.11-3.43(2H, m), 4.07-4.13(1H, m), 4.88-4.94(1H, m), 7.26-7.45(4H, m), 8.00-8.20(1H, br), 8.70-8.90(1H, br), 11.99-12.05(1H, br)。

#### 実施例55

5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号2-19)

(55a) 3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)安息香酸メチルエステル

2.4gの3-ベンゾイル安息香酸メチルエステル及び4.0gの(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミンを用いて、実施例(1a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色油状物として1.27g、異性体Bを白色粉末として1.25g得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H, d, J=6.7Hz), 3.61(1H, q, J=6.7Hz), 3.91(3H, s), 4.64(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.14-7.57(10H, m), 7.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.99(1H, s)。

異性体B

融点: 101-102°C

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.35(3H, d, J=6.7Hz), 3.65(1H, q, J=6.7Hz), 3.89(3H, s), 4.63(1H, s), 7.13(2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.50(10H, m), 7.85(1H, d, J=7.7Hz), 7.99(1H, s)。

(55b) [3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)フェニル]メタノール

実施例(55a)の3-[[[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル]安息香酸メチルエステルの異性体A 1.27gを無水テトラヒドロフラン12mlに溶解させた後、水素化ホウ素ナトリウム284mgを加え、反応液を加熱還流させながら、無水メタノール2.4mlを1時間かけて滴下した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム284mgを加え、無水メタノール2.4mlを20分間かけて滴加し、1時間加熱還流した。同様の操作を2回繰り返して反応を完結させた後、アセトン5mlを加えて溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈して不溶物をろ別した。ろ液に水を加えて有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1)で分離精製し、標記化合物の異性体Aを無色油状物として922mg得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.34(3H, d, J=6.7Hz), 3.64(1H, q, J=6.7Hz), 4.61(1H, s), 4.68(2H, s), 7.10-7.35(11H, m), 7.45(2H, d, J=8.1Hz)。

実施例(55a)の3-[[[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル]安息香酸メチルエステルの異性体B 1.25gを無水テトラヒドロフラン14mlに溶解させた後、無水エタノール20mlを加え、更に0℃で塩化カルシウム1.63gを加えて1時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム556mgを0℃に加え、0℃で30分攪拌した後、室温で5時間攪拌した。再び0℃で塩化カルシウム1.63gを加え10分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム556mgを加えて一晩放置した。反応を完結させるため0℃で塩化カルシウム1.63gを加え、10分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム556mg

を加えた。アセトン 5 ml を加えて過剰の試薬をクエンチした後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ別した。ろ液に水を加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で分離精製し、標記化合物の異性体 B を無色油状物として 1.05 g 得た。

#### 異性体 B

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, d, J=6.7 Hz), 3.64 (1H, q, J=6.7 Hz), 4.59 (1H, s), 4.63 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.15-7.38 (9H, m), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz)。

(55c) 3- [フェニル-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチルアミノ)-フェニルメチル]-ベンズアルデヒド

実施例 (55b) の [3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)フェニル]メタノールの異性体 A 900 mg を用いて、実施例 (1c) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 A を無色油状物として 635 mg 得た。

#### 異性体 A

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.61 (1H, q, J=6.6 Hz), 4.68 (1H, s), 7.08-8.00 (13H, m), 10.01 (1H, s)。

実施例 (55b) の [3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)フェニル]メタノールの異性体 B 1.05 g を用いて、実施例 (1c) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 B を無色油状物として 670 mg 得た。

#### 異性体 B

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.65 (1H, q, J=6.6 Hz), 4.64 (1H, s), 7.05-7.90 (13H, m), 9.95 (1H, s)。

(55d) 5- [3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例 (55c) の 3- [((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル]ベンズアルデヒドの異性体 A 630 mg を用いて、実施例 (1d) と同様に反応さ

せ、精製して、標記化合物の異性体Aを黄色油状物として768mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, d, J=6.7Hz), 3.63(1H, q, J=6.7Hz), 4.63(1H, s), 7.04-7.58(13H, m), 7.86(1H, s).

実施例(55c)の3- [((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル]ベンズアルデヒドの異性体B650mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを黄色油状物として789mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(1H, d, J=6.6Hz), 3.66(1H, q, J=6.6Hz), 4.60(1H, s), 7.10-7.50(13H, m), 7.80(1H, s).

#### 実施例56

5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-539)

(56a) 5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例55の5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A757mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色泡状物として891mg得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H, d, J=6.8Hz), 3.61(1H, q, J=6.8Hz), 4.59(1H, s), 7.09-7.76(29H, m).

実施例55の5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B676mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色泡状物として888

mg 得た。

#### 異性体 B

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33(3H, d, J=6.6Hz), 3.64(1H, q, J=6.6Hz), 4.57(1H, s), 7.07-7.68(29H, m), 7.68(1H, s)。

(56b) 5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(55a)の5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 876mg を用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体A を無色泡状物とし208mg 得た。

#### 異性体 A

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.28-1.36(3H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.45-3.64(2H, m), 4.38-4.41(1H, m), 4.55(1H, d, J=8.3Hz), 7.03-7.47(28H, m)。

実施例(55a)の5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 875mg を用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体B を無色泡状物として384mg 得た。

#### 異性体 B

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33(3H, d, J=6.6Hz), 2.92-3.00(1H, m), 3.48(1H, dd, J=3.7, 13.9Hz), 3.59-3.66(1H, m), 4.29-4.35(1H, m), 4.56(1H, d, J=3.9Hz), 7.00-7.46(28H, m)。

(56c) 5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(56b)の5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 208mg を用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異

性体Aのフリー体を無色油状物として71mg得た。このフリー体61mgの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物の異性体Aの塩酸塩を白色粉末として40mg得た。

#### 異性体A

融点：157-159°C

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33(3H, br. s), 3.33-3.49(1H, m), 3.63(1H, br. s), 4.02-4.10(1H, m), 4.73-4.90(2H, m), 7.05-7.60(12H, m), 7.93-7.96(1H, m).

実施例(56b)の5-[3-(((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B377mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を白色粉末として195mg得た。

#### 異性体B

融点：171-173°C

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34(3H, d, J=6.6Hz), 3.09(1H, dd, J=9.6, 14.0Hz), 3.45(1H, dd, J=3.9, 14.0Hz), 3.61-3.68(1H, m), 4.42-4.48(1H, m), 4.56 and 4.57(total 1H, each s), 7.03-7.06(1H, m), 7.12-7.36(10H, m), 7.45(2H, d, J=8.2Hz)。

#### 実施例57

5-[3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号2-2)

(57a) 3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-フェニルメチル)安息香酸メチルエステル

3.41gの3-ベンゾイル安息香酸メチルエステル及び3.62gの(R)-1-シクロヘキシルエチルアミンを用いて、実施例(1a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として4.97g得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.92-1.49(9H, m), 1.51-1.79(5H, m), 2.31-2.45(1H, m),



3.90(3H, s), 5.01(1H, s), 7.16-7.41(6H, m), 7.61-7.69(1H, m), 7.85-7.92(1H, m), 8.08-8.12(1H, m)。

(57b) [3-(((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)-フェニルメチル)フェニル]メタノール

実施例(57a)の3-[フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]安息香酸メチルエステル4.97gを用いて、実施例(1b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として4.4g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.00(3H, d, J=6.2Hz), 0.75-1.40(6H, m), 1.56-1.76(5H, m), 2.35-2.44(1H, m), 4.66(2H, s), 4.97(1H, s), 7.16-7.64(9H, m)。

(57c) 3-[フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒド

実施例(57b)の[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)フェニル]メタノール4.4gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色油状物として1.5g、異性体Bを無色油状物として1.9g得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.03(3H, d, J=6.5Hz), 0.78-1.85(11H, m), 2.33-2.43(1H, m), 5.06(1H, s), 7.19-7.59(6H, m), 7.71-7.79(2H, m), 7.96(1H, s), 9.99(1H, s)。

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.01(3H, d, J=6.3Hz), 1.00-2.00(11H, m), 2.37-2.46(1H, m), 5.05(1H, s), 7.19-7.90(8H, m), 7.94(1H, s), 10.07(1H, s)。

(57d) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(57c)の3-[フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体A 1.32gを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを黄色泡状物として1.16g得た。

## 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.03(3H, d, J=6.5Hz), 0.86-1.48(6H, m), 1.58-1.78(5H, m), 2.34-2.43(1H, m), 5.01(1H, s), 6.83-7.51(8H, m), 7.61(1H, s), 7.84(1H, s).

実施例(57c)の3-[フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体B 800mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを黄色粉末として940mg得た。

## 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.03(3H, d, J=6.5Hz), 0.77-1.41(6H, m), 1.59-1.77(5H, m), 2.39-2.48(1H, m), 5.01(1H, s), 7.05-7.63(8H, m), 7.65(1H, s), 7.83(1H, s).

## 実施例58

5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号2-183)

(58a) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例57の5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 1.16gを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色泡状物として1.82g得た。

## 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.00(3H, d, J=6.5Hz), 0.90-1.80(11H, m), 2.31-2.39(1H, m), 4.97(1H, s), 7.13-7.53(24H, m), 7.73(1H, s).

実施例57の5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 566mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色泡状物として965mg得た。

## 異性体B

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.99(3H, d, J=6.5Hz), 0.90-1.80(11H, m), 2.36-2.45(1H, m), 4.96(1H, s), 7.15-7.60(24H, m), 7.73(1H, s)。

(58b) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(58a)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 1.82gを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色泡状物として1.64g得た。

## 異性体A

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.00(3H, d, J=6.5Hz), 1.08-1.33(6H, m), 1.56-1.75(5H, m), 2.34-2.39(1H, m), 2.90-2.95(1H, m), 3.54-3.58(1H, m), 4.33-4.37(1H, m), 4.94(1H, m), 7.03-7.38(24H, m)。

実施例(58a)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B 960mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色泡状物として508mg得た。

## 異性体B

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.83-1.43(9H, m), 1.45-1.74(5H, m), 2.34-2.41(1H, m), 2.93-3.02(1H, m), 3.51-3.57(1H, m), 4.35(1H, dd, J=3.8, 10.1Hz), 4.94(1H, s), 6.98-7.38(24H, m)。

(58c) 5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(58b)の5-[3-(フェニル-((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A 1.64gを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体A

のフリー体を白色粉末として106mg得た。

異性体A

融点：125-128℃

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：1.01(3H, d, J=6.6Hz), 0.86-1.26(5H, m), 1.27-1.37(1H, m), 1.62-1.77(5H, m), 2.33-2.39(1H, m), 3.12(1H, dd, J=9.7, 14.0Hz), 3.50(1H, dd, J=9.8, 14.0Hz), 4.49(1H, dd, J=4.1, 10.0Hz), 4.95(1H, s), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.39(8H, m)。

実施例(58b)の5-[3-(フェニルー((1R)-1-シクロヘキシルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B500mgを用いて、実施例(2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を白色粉末として248mg得た。

異性体B

融点：153-156℃

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：1.00(3H, d, J=6.6Hz), 0.83-1.27(5H, m), 1.31-1.39(1H, m), 1.65-1.75(5H, m), 2.37-2.43(1H, m), 3.11(1H, dd, J=9.7, 14.0Hz), 3.49(1H, dd, J=3.8, 14.0Hz), 4.48(1H, dd, J=3.8, 9.7Hz), 4.95(1H, s), 7.05(1H, d, J=7.4Hz), 7.19-7.38(8H, m)。

#### 実施例59

5-[3-(((2R)-2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号2-1325)

(59a) 3-(ブロモフェニルメチル)安息香酸メチルエステル

3-(ヒドロキシーフェニルメチル)安息香酸メチルエステル1.2gを無水ジクロロメタン20mlに溶解させた後、氷冷下、三臭化りん0.16mlを滴下した。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤：シクロヘキサン/酢酸エチル=20/1)で分離精製し、標記化合物を淡黄色油状物と

して 990 mg 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.91(3H, s), 6.30(1H, s), 7.28-7.45(6H, m), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 7.96(1H, d, J=7.7Hz), 8.14(1H, s)。

(59b) 3-(アジドフェニルメチル)安息香酸メチルエステル

実施例(59a)の3-(ブロモフェニルメチル)安息香酸メチルエステル 2.0 g を無水N,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解させた後、室温でアジ化ナトリウム 4.69 g を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、その有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、標記化合物を無色油状物として 1.7 g 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.91(3H, s), 5.76(1H, s), 7.27-7.53(7H, m), 7.96-8.02(2H, m)。

(59c) [3-(アジドフェニルメチル)フェニル]メタノール

実施例(59b)の3-(アジドフェニルメチル)安息香酸メチルエステル 1.7 g をメタノール 10 ml に溶解させた後、水素化ホウ素ナトリウム 3.5 g を室温に加え、反応液を 50℃で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、標記化合物を無色油状物として 1.36 g 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.69(2H, s), 5.72(1H, s), 7.23-7.40(9H, m)。

(59d) 3-(アジドフェニルメチル)ベンズアルデヒド

実施例(59c)の[3-(アジドフェニルメチル)フェニル]メタノール 1.35 g を用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として 920 mg 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 5.80(1H, s), 7.29-7.44(5H, m), 7.49-7.62(2H, m), 7.81-7.86(2H, m), 10.01(1H, s)。

(59e) 5-[3-(アジドフェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(59d)の3-(アジドフェニルメチル)ベンズアルデヒド920mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として990mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.76(1H, s), 7.30-7.65(9H, m), 7.83(1H, s), 8.38-8.51(1H, br)。

(59f) 5-[3-(アジドフェニルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(59e)の5-[3-(アジドフェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン980mgを用いて、実施例(2a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色泡状物として1.43g得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.72(1H, s), 7.17-7.46(24H, m), 7.71(1H, s)。

(59g) 5-[3-(アジドフェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(59f)の5-[3-(アジドフェニルメチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン1.43gを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色泡状物として380mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.95-3.10(1H, m), 3.48-3.56(1H, m), 4.35-4.41(1H, m), 5.69(1H, s), 7.10-7.40(24H, m)。

(59h) 5-[3-(アミノフェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(59g)の5-[3-(アジドフェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン203mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解させた後、室温で水0.1ml及びトリフェニルフォスフィン110mgを加え、2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル)で分離精製し、標記化合物を無色油状物として65mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.96-3.06(1H, m), 3.57(1H, dd, J=3.9, 13.9Hz), 4.37(1

H, dd,  $J=3.8, 9.8\text{Hz}$ ), 5.19(1H, s), 7.05(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.09-7.71(23H, m)。

(59 i) 5-[3-(((2R)-2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

(R)-2-フェニルプロピオン酸0.48 ml 及び塩化オキザリル0.92 ml をジクロロメタン1 ml 中で混合し、酸塩化物を調製した。この溶液を実施例(59 h)の5-[3-(アミノ-フェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン60 mg の無水ピリジン2 ml 溶液に氷冷下で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル100 ml に希釈して、有機層をクエン酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1)で分離精製し、標記化合物を淡黄色泡状物として80 mg 得た。

NMR スペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.53(3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.61-3.02(1H, m), 3.43-3.68(2H, m), 4.15-4.35(1H, m), 5.82-5.87(1H, m), 6.18 and 6.21(total 1H, each s), 6.73-7.41(29H, m)。

(59 j) 5-[3-(((2R)-2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(59 i)の5-[3-(((2R)-2-フェニルプロピオニルアミノ)-フェニルメチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン80 mg を用いて、実施例(2 c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を淡黄色固体として15 mg 得た。

融点: 65~68°C

NMR スペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.52-1.56(3H, m), 2.96-3.20(1H, m), 3.29-3.42(1H, m), 3.59-3.71(1H, m), 4.31-4.48(1H, m), 5.77-5.90(1H, m), 6.12-6.18(1H, m), 6.79-7.41(14H, m), 7.95-8.10(1H, br)。

実施例 60

5- [3- (((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル) ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン (例示化合物番号 2-58)

(60a) 3- [(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル) 安息香酸メチルエステル

55%水素化ナトリウム157mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解させた後、氷冷下、(R)-1-フェニルエチルアルコール0.44mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に実施例(59a)の3-(プロモ-フェニルメチル)安息香酸メチルエステル1.0gの無水N, N-ジメチルホルムアミド溶液5mlを氷冷下で滴下した。反応液を0℃で30分、更に室温で1時間攪拌した。反応液を50mlの水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を3N-塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:シクロヘキサン/酢酸エチル=20/1~10/1)で精製し、標記化合物と副生成物 3- [(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル) 安息香酸-(1R)-1-フェニルエチルエステルの混合物(標記化合物/副生成物=6/3.5)を無色油状物として320mg得た。

実施例(60a)の標記化合物

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.49(3H, d, J= 6.5Hz), 3.88 and 3.91(total 3H, each s), 4.39-4.49(1H, m), 5.27 and 5.32(total 1H, each s), 7.18-8.07(14H, m).

副生成物

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.48-1.54(3H, m), 1.62-1.69(3H, m), 4.33-4.44(1H, m), 5.27-5.32(1H, m), 6.05-6.15(1H, m), 7.18-8.07(19H, m)。

(60b) 3- [(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)-フェニルメタノール

実施例(60a)の3-[1-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)安息香酸メチルエステル及び副生成物 3-[1-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)-安息香酸-(1R)-1-フェニルエチルエステルの混合物(比率=



6/3. 5) 320mgを用いて、実施例(1b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として203mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48(3H, d, J=6.5Hz), 4.42-4.48(1H, m), 4.62(1H, d, J=5.8Hz), 4.69(1H, d, J=5.6Hz), 5.25 and 5.27(total 1H, each s), 7.17-7.52(14H, m)。

(60c) 3- [((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル]-ベンズアルデヒド

実施例(60b)の[3-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)フェニル]メタノール1.17gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として513mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.50 and 1.51(total 3H, each d, J=6.5, 6.4Hz), 4.43-4.47(1H, m), 5.28 and 5.36(total 1H, each s), 7.22-7.86(12H, m), 7.97(2H, d, J=7.1Hz), 9.96 and 10.02(total 1H, each s)。

(60d) 5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(60c)の3- [((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル]ベンズアルデヒド510mgを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色油状物として375mg得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.49-1.53(3H, m), 4.43-4.49(1H, m), 5.25 and 5.31(total 1H, each s), 7.20-7.53(14H, m), 7.81 and 7.87(total 1H, each s), 8.34(1H, br)

IRスペクトル (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 1745(s), 1610(m), 1331(m), 701(m)。

#### 実施例61

5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン (例示化合物番号2-1323)

実施例60の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン900mg、水素化ホウ素ナトリウム5.57g及

び酢酸 1.71 ml を無水エタノール溶液 170 ml に溶解させ、48 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を逆相シリカゲル薄層クロマトグラフィー（溶出溶剤：アセトニトリル／水＝2／1）で分離精製し、標記化合物を無色油状物として 75 mg 得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.48-1.51(3H, m), 3.04-3.23(1H, m), 3.43-3.54(1H, m), 4.40-4.55(2H, m), 5.23-5.24(1H, m), 7.04-7.40(14H, m), 7.89(1H, br)。

I R スペクトル (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1755(m), 1694(s), 1328(m), 1156(m), 1086(m), 701(m)。

#### 実施例 6 2

5- [3- (((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル) ベンジリデン] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン (例示化合物番号 2-91)

実施例 (60c) の 3- [(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル) ベンズアルデヒド 726 mg、ロダニン 631 mg、酢酸 0.036 ml 及びピペリジン 0.063 ml を無水トルエン 20 ml に溶解させ、3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル＝10／1～2／1）で分離精製し、標記化合物を黄色泡状物として 500 mg 得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.50-1.54(3H, m), 4.43-4.49(1H, m), 5.26 and 5.32 (total 1H, each s), 7.20-7.51(14H, m), 7.63 and 7.69 (total 1H, each s), 9.57(1H, br)

I R スペクトル (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1726(m), 1699(s), 1602(m), 1435(s), 1204(s), 1070(m), 701(s)。

#### 実施例 6 3

5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)ベンジル]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン (例示化合物番号2-2389)

実施例62の5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルオキシ)-フェニルメチル)ベンジリデン]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン300mgを用いて、実施例(2b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色泡状物として279mg得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.48-1.51(3H, m), 3.08-3.28(1H, m), 3.42-3.50(1H, m), 4.40-4.63(2H, m), 5.23-5.24(1H, m), 7.03-7.40(14H, m), 8.80(1H, br).

IRスペクトル (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 1735(s), 1437(s), 1218(s), 1186(s), 1075(s), 701(s).

。

#### 実施例64

5-[3-((1-(2-チエニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号2-1027)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン1gおよび1-(2-チエニル)エチルアミン塩酸塩949mgを用いて実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物として656mg得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.48(3H, d, J=6.6Hz), 3.01-3.20(1H, m), 3.44-3.72(1H, m), 3.75 and 3.80(total 3H, each s), 3.88-3.98(1H, m), 4.44-4.55(1H, m), 4.76(1H, s), 6.78-7.29(11H, m).

このフリー体を塩化水素-酢酸エチル溶液で処理して、標記化合物の塩酸塩を白色固体として551mg得た。

融点: 187-189°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.63-1.81(3H, m), 3.02-3.20(1H, m), 3.28-3.70(1H, m), 3.73 and 3.76(total 3H, each s), 4.40-4.48(1H, m), 4.92-4.99(1H, m), 5.05-5.19(1H, m), 6.94-7.82(11H, m)。

## 実施例 6 5

5 - [3 - ((1 - (4 - ピリジル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 1 1 0 6)

実施例 (1 0 c) の 5 - [3 - (4 - メトキシベンゾイル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1 g および 1 - (4 - ピリジル) エチルアミン 7 0 9 m g を用いて、実施例 (9 d) と同様に反応させ精製して、標記化合物のフリー体を白色泡状物として 5 5 9 m g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, d, J=6.6Hz), 3.01-3.52 (1H, m), 3.58-3.71 (1H, m), 3.76 and 3.81 (total 3H, each s), 4.42-4.56 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=8.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.05-7.32 (8H, m), 8.56 (2H, d, J=4.9Hz).

このフリー体を塩化水素 - 酢酸エチル溶液で処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として 3 6 9 m g 得た。

融点 : 1 6 1 - 1 6 3 °C

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.70 (3H, d, J=5.6Hz), 3.02-3.16 (1H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 3.73 and 3.76 (total 3H, each s), 4.31-4.32 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 5.23 (1H, br. s), 6.90-6.99 (2H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.55-7.69 (4H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 8.82-8.86 (2H, m)。

## 実施例 6 6

5 - [3 - (((1 R) - 1 - (2 - ナフチル) エチルアミノ) - (4 - メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 1 0 1 1)

実施例 (1 0 c) の 5 - [3 - (4 - メトキシベンゾイル) ベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1 g および 1 - (1 R) - (2 - ナフチル) エチルアミン 9 9 3 m g を用いて、実施例 (9 d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を白色泡状物として 7 2 9 m g 得た。

NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.44(3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.03-3.19(1H, m), 3.42-3.53(1H, m), 3.73-3.86(1H, m), 3.78 and 3.82(total 3H, each s), 4.36-4.55(1H, m), 4.58-4.60(1H, m), 6.78(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.00-7.31(6H, m), 7.42-7.52(3H, m), 7.60(1H, dd,  $J=5.6, 15.5\text{Hz}$ ), 7.79-7.86(3H, m).

このフリー体を同様の方法で塩化水素-酢酸エチル溶液で処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として621mg得た。

融点: 155-157°C

NMRスペクトル( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.71-1.77(3H, br), 3.03-3.18(1H, m), 3.25-3.43(1H, m), 3.73 and 3.77(total 3H, each s), 4.25(1H, br. s), 4.89-4.96(1H, m), 5.13-5.19(1H, m), 6.94-7.00(2H, m), 7.23-8.03(13H, m).

旋光度:  $[\alpha]_D^{24}=+31.7$   $C=1.0$  EtOH.

#### 実施例67

5-[3-(((1S)-1-(2-ナフチル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1011)

実施例(10c)の5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1gおよび1-(S)-(2-ナフチル)エチルアミン993mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を得た。

このフリー体を同様の方法で塩化水素-酢酸エチル溶液で処理して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として453mg得た。

融点: 155-157°C

旋光度:  $[\alpha]_D^{24}=-34.0$   $C=1.0$  EtOH.

#### 実施例68

5-[3-(フェニル-((1S)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チ

アゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-168)

10 g の 3-ベンゾイル安息香酸メチルエステル及び (S)-1-フェニルエチルアミン 10.6 ml を用いて、実施例 1(a)-1(d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 A を黄色泡状物のフリー体として 3.08 g、異性体 B を黄色泡状物のフリー体として 2.63 g 得た。

#### 実施例 69

5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-1321)

実施例 2 の 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体 B 150 mg の酢酸エチル溶液 3 ml に塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、攪拌して均一にした後、溶媒を減圧下留去した。析出した白色固体をさらに乾燥し、165 mg の標記化合物を得た。

融点: 200-205°C

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.69(3H, d,  $J=6.4$ Hz), 3.04-3.14(1H, m), 3.35-3.50(1H, m), 4.00-4.14(1H, br), 4.91-4.97(1H, m), 5.14-5.18(1H, m), 7.20-7.69(14H, m)。

#### 実施例 70

5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 酢酸塩 (例示化合物番号 2-1321)

実施例 2 の 5-[3-(フェニル-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体 B 150 mg と酢酸 24 mg を用いて、実施例 69 と同様の反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 176 mg 得た。

融点: 160-161°C

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.29(3H, d,  $J=6.7$ Hz), 1.91(3H, s), 3.00-3.09(1H, m), 3.20-3.40(1H, m), 3.47-3.53(1H, m), 4.50(1H, s), 4.80-4.88(1H, br), 7.03-7.35(14H, m)。

, m)。

#### 実施例 7 1

5 - [3 - (フェニル - ((1 R) - 1 - フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジル] チアゾ  
リジン - 2, 4 - ジオン アスコルビン酸塩 (例示化合物番号 2 - 1 3 2 1)

実施例 2 の 5 - [3 - (フェニル - ((1 R) - 1 - フェニルエチルアミノ) メチル) ベン  
ジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの異性体 B 1 5 0 mg 及びアスコルビン酸 6 3 mg を用  
いて、実施例 6 9 と同様の反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 2 1 3 mg 得た  
。

融点: 1 4 5 - 1 5 0 °C (分解)

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (3H, d,  $J=6.5$ Hz), 3.00-3.08 (1H, m), 3.16-3.60 (3  
H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 4.53 (1H, br), 4.71 (1H, s), 4.81-4.93 (2H, m), 7.05-7.40 (14H  
, m)。

#### 実施例 7 2

5 - [5 - ((1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - フェニルメチル) - 2 -  
メトキシベンジル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2 - 6 7  
9)

(7 2 a) 3 - (5 - ベンゾイル - 2 - メトキシフェニル) - 2 - プロモプロピオン酸 ブ  
チルエステル

3 - アミノ - 4 - メトキシベンゾフェノン 塩酸塩 3. 5 g を用いて、実施例 (9 a) と同  
様に反応させ、標記化合物を淡紫色油状物として 4. 1 g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.90 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.26-1.40 (2H, m), 1.56-1.62 (2H,  
m), 3.30 (1H, dd,  $J=7.7, 13.9$ Hz), 3.45 (1H, dd,  $J=7.8, 13.9$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.13 (2H  
, m), 4.59 (1H, t,  $J=7.9$ Hz), 6.94 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.46-7.88 (7H, m)

(7 2 b) 2 - イミノ - 5 - (5 - ベンゾイル - 2 - メトキシベンジル) チアゾリジン - 4

ーオン

実施例(72a)の3-(5-ベンゾイル-2-メトキシフェニル)-2-ブロモプロピオン酸ブチルエステル4.0gを用いて、実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として2.2g得た。

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.80(1H, dd, J=10.1, 14.0Hz), 3.54(1H, dd, J=4.3, 13.9Hz), 3.92(3H, s), 4.55(1H, dd, J=4.3, 10.2Hz), 7.16(1H, d, J=8.7Hz), 7.54-7.71(7H, m), 8.74(1H, br.s), 9.00(1H, br.s)。

(72c) 5-(5-ベンゾイル-2-メトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(72b)の2-イミノ-5-(5-ベンゾイル-2-メトキシベンジル)チアゾリジン-4-オン2.1gを用いて、実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色結晶として1.8g得た。

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.09(1H, dd, J=9.5, 14.0Hz), 3.52(1H, dd, J=4.8, 13.9Hz), 3.91(3H, s), 4.87(1H, dd, J=4.7, 9.5Hz), 7.18(1H, d, J=8.7Hz), 7.54-7.74(7H, m), 12.09(1H, br.s)。

(72d) 5-[5-((1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-フェニルメチル)-2-メトキシベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(72c)の5-(5-ベンゾイル-2-メトキシベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン500mgおよび1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチルアミン塩酸塩567mgを用いて、実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色油状物質として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を白色固体として430mg得た。

融点: 190-194°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-1.80(3H, m), 2.84-3.01(1H, m), 3.42-3.52(1H, m), 3.78, 3.80 and 3.81(total 3H, each s), 4.16-4.22(1H, m), 4.79-4.89(1H, m), 5.04 and 5.18(total 1H, each br.s), 7.00-7.65(11H, m), 10.11-10.22(1H, m), 10.66-10.87(1H, m), 12.1(1H, br.s)。



## 実施例 73

3- [3- (((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) フェニル) - 4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及びその塩酸塩  
(例示化合物番号 2-2509)

(73a) 3- [(1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル

3-シアノ-4-メトキシベンゾフェノン 1.0 g および 1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミン 1.32 g を用いて、実施例 (9d) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄緑色油状物質として 1.50 g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33 and 1.34 (total 3H, each d, J=6.8Hz), 3.57 and 3.64 (total 1H, each q, J=6.6Hz), 3.77 and 3.82 (total 3H, each s), 4.52 and 4.58 (total 1H, each s), 6.80-7.54 (10H, m), 7.63 and 7.69 (total 1H, each s)。

(73b) 3- [(1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル] -N-ヒドロキシベンズアミジン

実施例 (73a) の 3- [(1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル] ベンゾニトリル 8.62 g 及びヒドロキシルアミン 塩酸塩 7.91 g のジメチルスルホキシド溶液 50 ml にトリエチルアミン 16.2 ml を加えて、80℃で3時間攪拌した。反応液を水で希釈し、これを酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物を淡緑色油状物として 9.52 g 得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), 3.63 (1H, m), 3.75 and 3.80 (total 3H, each s), 4.56 and 4.58 (total 1H, each s), 4.82 and 4.86 (total 1H, each br s), 6.79 and 6.86 (total 2H, each d, J=8.7Hz), 6.88-6.96 (1H, m), 7.06-7.53 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.65-7.90 (1H, br)。

(73c) 3- [3- (((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メ

トキシフェニル) メチル) フェニル) - 4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン  
塩酸塩

実施例 (73b) の 3- [(1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル] -N-ヒドロキシベンズアミジン 1.0 g 及びピリジン 0.22 ml の無水N, N-ジメチルホルムアミド溶液 10 ml に、氷冷下クロロ蟻酸 2-エチルヘキシルエステル 0.47 ml を滴下した。滴下後 0℃ で 1.5 時間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあけて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を 40 ml のキシレンに溶解させ、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: シクロヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 3/2) で分離精製し、標記化合物のフリー体を油状物として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を黄色固体として 675 mg 得た。

融点: 145 - 149℃

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-1.80 (3H, m), 3.74 and 3.76 (total 3H, each s), 4.10-4.30 (1H, m), 5.22 and 5.34 (total 1H, each br s), 6.95-7.00 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.44-7.79 (6H, m), 8.01-8.12 (2H, m), 10.1-10.55 (1H, br), 10.65-11.05 (1H, br), 12.9-13.2 (1H, br)。

#### 実施例 74

3- [3- (((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) フェニル) - 4H- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-オン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-2570)

実施例 (73b) の 3- [(1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル] -N-ヒドロキシベンズアミジン 1.0 g の無水テトラヒドロフラン溶液 20 ml に、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール 578 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥させた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を20 mlの無水テトラヒドロフランに溶解させ、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体1.53 mlを加えて室温で6時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル＝3／1－5／2）で分離精製し、標記化合物のフリー体を黄色油状物として得た。このフリー体のジエチルエーテル溶液に4規定塩化水素－酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を黄色固体として645 mg得た。

融点：194－197℃

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.60-1.80(3H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 4.10-4.30(1H, m), 5.21 and 5.32(total 1H, each br s), 6.94-7.00(2H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.44-7.63(5H, m), 7.83-8.00(2H, m), 8.20(1H, s), 10.1-10.5(1H, br), 10.7-11.0(1H, br), 13.35-13.55(1H, br)。

#### 実施例 75

3-[3-(((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-チオン及びその塩酸塩（例示化合物番号2-2618）

実施例(74b)の3-[(1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル]-N-ヒドロキシベンズアミジン1.0g、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール529mg及び1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン1.16mlのアセトニトリル溶液20mlを室温で16時間攪拌した。反応液を希塩酸でpH1に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル＝3／1－2／1）、更に逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：アセトニトリル／酢酸バッファー＝40／60（酢酸バッファー；

水：酢酸：トリエチルアミン＝１０００：２：２（容積比）で分離精製し、標記化合物のフリー体を無色油状物として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル－*n*－ヘキサン混合溶媒から粉末化させ、標記化合物である塩酸塩を白色固体として９５ｍｇ得た。

融点：１３２－１３４℃

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.60-1.75(3H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 4.10-4.30(1H, m), 5.29 and 5.47(total 1H, each br s), 6.98-7.03(2H, m), 7.17-7.19(1H, m), 7.46-7.60(5H, m), 7.74-7.87(2H, m), 8.17-8.18(1H, m), 9.90-10.5(1H, br)。

#### 実施例 76

5-〔3-(フェニル-((1*S*)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1321)

実施例68の5-〔3-(フェニル-((1*S*)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオンの異性体A 3.08 g 及び異性体B 2.63 g を用いて、実施例(2a) - (2c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを白色固体の塩酸塩として814 mg、異性体Bを白色固体のフリー体として280 mg 得た。

異性体A

旋光度:  $[\alpha]_D^{23.5} = +42.3$  C=1.0 EtOH

異性体B

旋光度:  $[\alpha]_D^{24} = -50.7$  C=1.0 EtOH。

#### 実施例 77

5-〔3-(((1*R*)-1-フェニルエチルアミノ)-(2-チエニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1292)

(77a) 2-ブロモ-3-〔3-(2-テノイル)フェニル〕プロピオン酸ブチルエステ

ル

2-(3-アミノベンゾイル)チオフェン7.06gを用いて実施例(9a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色液状物として14.0g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>3</sub>) δ ppm: 0.89(3H, t, J=7.4Hz), 1.28-1.37(2H, m), 1.55-1.62(2H, m), 3.33(1H, dd, J=7.4, 14.2Hz), 3.54(1H, dd, J=8.0, 14.3Hz), 4.09-4.19(2H, m), 4.44(1H, t, J=7.7Hz), 7.17-7.20(1H, m), 7.40-7.52(2H, m), 7.64-7.65(1H, m), 7.68-7.83(3H, m)。

(77b) 2-イミノ-5-[3-(2-テノイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン

実施例(77a)の2-ブロモ-3-[3-(2-テノイル)フェニル]プロピオン酸ブチルエステル14.0gを用いて実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として6.53g得た。

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.11(1H, dd, J=8.6, 14.1Hz), 3.43(1H, dd, J=4.4, 14.1Hz), 4.67(1H, dd, J=4.4, 8.6Hz), 7.29-7.31(1H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.63-7.75(3H, m), 8.13(1H, d, J=5.4Hz)。

(77c) 5-[3-(2-テノイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(77b)の2-イミノ-5-[3-(2-テノイル)ベンジル]チアゾリジン-4-オン6.53gを用いて実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として5.12g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>3</sub>) δ ppm: 3.27(1H, dd, J=9.4, 14.1Hz), 3.60(1H, dd, J=4.1, 14.2Hz), 4.60(1H, dd, J=3.8, 9.5Hz), 7.18-7.20(1H, m), 7.44-7.52(2H, m), 7.65-7.69(1H, m), 7.74-7.78(2H, m), 7.79-7.83(1H, m)。

(77d) 5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-(2-チエニル)メチル)-ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(77c)の5-[3-(2-テノイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン1.5g及び(R)-1-フェニルエチルアミン0.82m<sub>l</sub>を用いて実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物質として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標

記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として 905 mg 得た。

融点：144-146°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.68(3H, br. s), 3.09-3.19(1H, m), 3.25-3.45(1H, m), 4.02-4.12(1H, m), 4.89-4.97(1H, m), 5.33-5.54(1H, m), 7.08-7.70(12H, m)。

#### 実施例 78

5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-(4-ピリジル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号 2-1304)

(78a) 2-ブロモ-3-(3-isonicotinoylphenyl)プロピオン酸ブチルエステル

4-(3-aminobenzoyl)ピリジン 6.0 g を用いて実施例(9a)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を黄色液状物として 3.73 g 得た。

NMR スペクトル(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 0.84-0.97(3H, m), 1.23-1.41(2H, m), 1.50-1.63(2H, m), 4.03-4.24(2H, m), 4.42(1H, t, J=7.6Hz), 7.29-7.73(4H, m), 7.77-7.89(2H, m), 8.82-8.92(2H, m)。

(78b) 2-イミノ-5-(3-isonicotinoylbenzyl)チアゾリジン-4-オン

実施例(78a)の2-ブロモ-3-(3-isonicotinoylphenyl)プロピオン酸ブチルエステル 3.73 g を用いて実施例(9b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体として 1.09 g 得た。

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 3.09(1H, dd, J=8.6, 1.41Hz), 3.42(1H, dd, J=4.4, 14.1Hz), 4.64(1H, dd, J=4.4, 8.6Hz), 7.50-7.56(1H, m), 7.59-7.62(3H, m), 7.65-7.67(2H, m), 8.82-8.84(2H, m)。

(78c) 5-(3-isonicotinoylbenzyl)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(78b)の2-イミノ-5-(3-isonicotinoylbenzyl)チアゾリジン-4-オン 1.09 g を用いて実施例(9c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を白色固体とし 1.12 g 得た。

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.89(1H, dd,  $J=9.5, 13.9$ Hz), 3.39(1H, dd,  $J=3.8, 13.9$ Hz), 4.22(1H, dd,  $J=3.8, 9.5$ Hz), 7.47-7.51(2H, m), 7.56-7.63(4H, m), 8.80-8.82(2H, m)。

(78d) 5-[3-(((1R)-1-フェニルエチルアミノ)-(4-ピリジル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(78c)の5-(3-isonicotinylbenzyl)チアゾリジン-2, 4-ジオン 500mg および(R)-1-フェニルエチルアミン 0.48ml を用いて実施例(9d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を淡黄色泡状物質として得た。このフリー体の酢酸エチル溶液と4規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物である塩酸塩を淡黄色固体として81mg 得た。

融点: 142-145°C

NMR スペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.65-1.77(3H, m), 3.04-3.19(1H, m), 3.35-3.45(1H, m); 3.99-4.26(1H, m), 4.87-4.99(1H, m), 5.24-5.38(1H, m), 7.24-7.71(9H, m), 7.88-7.99(2H, m), 8.67-8.80(2H, m)。

#### 実施例 79

5-[3-((4-メトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-1251)

実施例(79a) 3-[(4-メトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]安息香酸 エチルエステル

3.58g の3-(4-メトキシベンゾイル)安息香酸 エチルエステルおよび3.2ml の(R)-1-フェニルエチルアミンを用いて、実施例(1a)と同様に反応させ精製して、標記化合物を淡黄色油状物として4.57g 得た。

NMR スペクトル( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.34-1.41(6H, m), 3.60-3.69(1H, m), 3.75 and 3.80(total 3H, each s), 4.32-4.40(2H, m), 4.631 and 4.636(total 1H, each s), 6.77-6.88(2H, m), 7.15-7.83(9H, m), 7.84-8.00(2H, m)。

(79b) [3-((4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) フェニル] メタノール

実施例(79a)の3-[(4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル] 安息香酸 エチルエステル4.57gを用いて、実施例(1b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として3.72g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=6.6Hz), 3.61-3.68(1H, m), 3.74 and 3.49(total 3H, each s), 4.58 and 4.60(total 2H, each s), 4.66(1H, s), 6.76-6.87(2H, m), 7.16-7.34(11H, m)。

(79c) 3-[(4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル] ベンズアルデヒド

実施例(79b)の[3-((4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) フェニル] メタノール3.72gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ精製して、標記化合物を淡黄色油状物として3.11g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.36-1.39(3H, m), 3.57-3.73(1H, m), 3.75 and 3.80(total 3H, each s), 4.63 and 4.66(total 1H, each s), 6.77-6.89(2H, m), 7.15-7.88(11H, m), 9.95 and 10.00(total 1H, each s)。

(79d) 5-[3-((4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジリデン] チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例(79c)の3-[(4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル] ベンズアルデヒド1.5gを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物を淡黄色泡状物として1.66g得た。

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.37-1.43(3H, m), 3.57-3.73(1H, m), 3.76 and 3.82(total 3H, each s), 4.60 and 4.61(total 1H, each s), 6.78-6.92(2H, m), 7.15-7.44(10H, m), 7.47 and 7.59(total 1H, each s), 7.80 and 7.87(total 1H, each s)。

(79e) 5-[3-((4-メトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジリデン] - 3-(トリフェニルメチル) チアゾリジン-2, 4-ジオン



実施例 (79 d) の 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.66 g を用いて、実施例 (1 e) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色泡状物として 1.79 g 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34-1.38(3H, m), 3.59-3.69(1H, m), 3.75 and 3.81(total 3H, each s), 4.568 and 4.574(total 1H, each s), 6.76-6.90(2H, m), 7.12-7.54(26H, m), 7.69 and 7.76(total 1H, each s)。

(79 f) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

実施例 (79 e) の 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 1.79 g を用いて、実施例 (1 f) と同様に反応させ、精製して、標記化合物を無色油状物として 0.81 g 得た。

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34-1.35(3H, m), 2.91-3.06(1H, m), 3.47-3.79(5H, m), 4.31-4.41(1H, m), 4.55-4.62(1H, m), 6.70-7.37(28H, m)。

(79 g) 5-[3-((4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩

実施例 (79 f) の 5-[3-((4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン 0.81 g を用いて、実施例 (1 g) と同様に反応させ、精製して、標記化合物のフリー体を無色泡状物として 160 mg 得た。このフリー体 152 mg の酢酸エチル溶液と 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液を混合した後溶媒を減圧留去して、標記化合物の塩酸塩を白色粉末として 130 mg 得た。

融点: 212-215°C (分解)

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.67(3H, br. s), 3.05-3.18(1H, m), 3.36-3.45(1H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 4.00-4.06(1H, m), 4.90-4.96(1H, m), 5.02-5.14(1H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.24-7.62(11H, m)。

## 実施例 80

5- [3- ((3, 4-ジメトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及び塩酸塩 (例示化合物番号 2-12681)

(80a) 3- [(3, 4-ジメトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル]安息香酸 メチルエステル

12.9 g の 3- (3, 4-ジメトキシベンゾイル) 安息香酸 エチルエステルおよび 10.4 ml の (R) - 1-フェニルエチルアミンを用いて、実施例 (1a) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 A を無色油状物として 6.48 g および異性体 B を淡黄色油状物として 8.56 g 得た。

## 異性体 A

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36-1.41 (6H, m), 3.68 (1H, q, J=7Hz), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7Hz), 4.61 (1H, s), 6.81-6.88 (3H, m), 7.23-7.35 (6H, m), 7.48 (1H, d, J=8Hz), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 8.00 (1H, s).

## 異性体 B

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37-1.41 (6H, m), 3.63 (1H, q, J=7Hz), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7Hz), 4.63 (1H, s), 6.73-6.82 (3H, m), 7.21-7.42 (6H, m), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 7.92 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, s).

(80b) [3- ((3, 4-ジメトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル) フェニル] メタノール

実施例 (80a) の 3- [(3, 4-ジメトキシフェニル) - ((1R) - 1-フェニルエチルアミノ) メチル]安息香酸 エチルエステルの異性体 A、6.48 g を用いて、実施例 (1b) と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体 A を無色油状物として 5.84 g 得た。

## 異性体 A

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, d, J=7Hz), 3.67 (1H, q, J=7Hz), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.56 (1H, s), 4.62 (2H, s), 6.81-6.88 (3H, m), 7.17-7.36 (9H, m).

実施例(80a)の3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]安息香酸 エチルエステルの異性体B、8.56gを用いて実施例(1b)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを無色油状物として7.54g得た。

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(3H, d, J=7Hz), 3.66(1H, q, J=7Hz), 4.61(1H, s), 4.68(2H, s), 6.73-6.88(3H, m), 7.17-7.36(9H, m)。

(80c) 3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒド

実施例(80b)の3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]フェニルメタノールの異性体A、7.54gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色油状物として6.39g得た。

異性体A

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, d, J=7Hz), 3.69(1H, q, J=7Hz), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.62(1H, s), 6.82-6.87(3H, m), 7.20-7.43(6H, m), 7.56(1H, d, J=8Hz), 7.69(1H, d, J=7Hz), 7.85(1H, s), 9.96(1H, s)。

実施例(80b)の3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]フェニルメタノールの異性体B、5.84gを用いて、実施例(1c)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色油状物として4.45g得た。

異性体B

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.62(1H, q, J=7Hz), 3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 4.67(1H, s), 6.73-6.85(3H, m), 7.19-7.89(9H, m), 10.01(1H, m)。

(80d) 5-[3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンジリデン]チアゾリジンを2,4-ジオン

実施例(80c)の3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体A、4.45gを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色固体として5.78g得た。

## 異性体A

融点：97-100℃

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.70(1H, q, J=7Hz), 3.86(3H, s), 3.89(3H, s), 4.58(1H, s), 6.82(1H, s), 6.87(2H, s), 7.21-7.41(9H, m), 7.49(1H, s), 7.80(1H, s).

実施例(80c)の3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル]ベンズアルデヒドの異性体B、6.39gを用いて、実施例(1d)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色泡状物として8.92g得た。

## 異性体B

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.41(3H, d, J=7Hz), 3.64(1H, q, J=7Hz), 3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 4.61(1H, s), 6.74-6.85(3H, m), 7.20-7.45(9H, m), 7.60(1H, s), 7.87(1H, s).

(80e) 5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(80d)の5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A、5.78gを用いて、実施例(1e)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを淡黄色泡状物として8.42g得た。

## 異性体A

NMR スペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(3H, d, J=7Hz), 3.60-3.70(1H, m), 3.84(3H, m), 3.88(3H, s), 4.55(1H, s), 6.80(1H, s), 6.85(2H, s), 7.15-7.50(24H, m), 7.70(1H, s), 1.38(3H, d, J=7Hz), 3.59-3.68(1H, m), 3.79(3H, m), 3.82(3H, s), 4.57(1H, s), 6.72-6.79(3H, m), 7.18-7.55(24H, m), 7.77(1H, s).

実施例(80d)の5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-((1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B、1.5gを用いて、実施例(1e)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを淡黄色固

体として1.56g得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(3H, d, J=7Hz), 3.59-3.68(1H, m), 3.79(3H, m), 3.82(3H, s), 4.57(1H, s), 6.72-6.79(3H, m), 7.18-7.55(24H, m), 7.77(1H, s)。

(80f) 5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩

実施例(80e)の5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体A、6.0gを用いて、実施例(1f)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aを無色油状物として3.81g得た。

#### 異性体A

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35-1.37(3H, m), 2.90-3.01(1H, m), 3.47-3.54(1H, m), 3.63-3.69(1H, m), 3.79 and 3.82(total 3H, each s), 3.87(3H, s), 4.29-4.35(1H, m), 4.536 and 4.543(total 1H, each s), 6.80-6.85(3H, m), 7.00-7.40(24H, m)。

実施例(80e)の5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジリデン]-3-(トリフェニルメチル)チアゾリジン-2,4-ジオンの異性体B、1.56gを用いて、実施例(1f)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bを白色固体として958mg得た。

#### 異性体B

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35-1.37(3H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.52-3.69(2H, m), 3.77-3.85(3H, m), 3.87(3H, m), 4.37-4.41(1H, m), 4.549 and 4.558(total 1H, each s), 6.72-6.80(3H, m), 7.05-7.41(24H, m)。

(80g) 5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例(80f)の5-[3-((3,4-ジメトキシフェニル)-(1R)-1-フェニル

ルエチルアミノ)メチル)ベンジル] - 3 - (トリフェニルメチル)チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの異性体A、3.81gを用いて、実施例(1g)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Aのフリー体を無色油状物として2.34g得た。このフリー体2.34gの酢酸エチル溶液と4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液を混合後、溶媒を減圧留去して標記化合物の異性体Aの塩酸塩を淡白色粉末として2.05g得た。

#### 異性体A

融点: 146 - 148°C (分解)

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.19-1.45(3H, m), 3.05-3.32(2H, m), 3.89, 3.94, 3.98 and 4.04(total 6H, each s), 4.05-4.15(1H, m), 4.04-4.75(2H, m), 6.20-7.75(12H, m).

実施例(80f)の5 - [3 - ((3, 4 - ジメトキシフェニル) - ((1R) - 1 - フェニルエチルアミノ)メチル)ベンジル] - 3 - (トリフェニルメチル)チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの異性体B、950mgを用いて、実施例(1g)と同様に反応させ、精製して、標記化合物の異性体Bのフリー体を無色泡状物として566mg得た。このフリー体を上記の方法と同様に塩化水素処理し、標記化合物の異性体Bの塩酸塩を白色粉末として370mg得た。

#### 異性体B

融点: 118 - 123°C (分解)

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ ppm: 1.35(3H, d, J=6.6Hz), 3.24(1H, br. s), 3.59-4.05(8H, m), 4.60-4.86(2H, br), 6.71-7.86(12H, m)。

#### 実施例81

5 - [3 - ((4 - メトキシフェニル) - (1 - (3 - メトキシフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン - 2, 4 - ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号2-738)

(81a) 5 - [3 - ((4 - メトキシフェニル) - (1 - (3 - メトキシフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン - 2, 4 - ジオン

5 - [3 - (4 - メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン - 2, 4 - ジオン1gおよび1 - (3 - メトキシフェニル)エチルアミン877mgを無水ジクロロメタン20mlに溶解し、

トリエチルアミン 1.61 ml を加えた。反応液を氷冷し、四塩化チタン 0.38 ml の無水ジクロロメタン 5 ml 希釈溶液をゆっくり滴下した後、室温で 2 時間半攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて有機層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、イミン化合物を淡桃色泡状物として 1.72 g 得た。

得られた泡状物をエタノール 30 ml に溶解し、水素化シアノ化ホウ素ナトリウム 729 mg および酢酸 0.25 ml を加えて、2 時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：シクロヘキサン／酢酸エチル = 3 / 1）で分離・精製し、標記化合物フリー体を白色泡状物として得た。

(81b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-メトキシフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩 (例示化合物番号)

実施例 (81a) で得られた泡状物を酢酸エチル 2 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 0.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物をエーテル中に懸濁して濾取し、627 mg の標記化合物を得た。

融点：209-211°C

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.66 (3H, br. d), 3.05-3.18 (1H, m), 3.23-3.44 (1H, m), 3.70-3.80 (6H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.91-4.96 (1H, m), 5.06-5.13 (1H, m), 6.80-7.05 (5H, m), 7.22-7.59 (7H, m)。

## 実施例 82

5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-927)

(82a) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 1 g と 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミン 1.1 g、トリエチルアミン 1.61 ml および四塩化チタン 0.38 ml を用いて実施例(81a)と同様に反応を行い、イミン化合物を得た。得られたイミン化合物と水素化シアノ化ホウ素ナトリウム 729 mg および酢酸 0.25 ml を用いて実施例(81a)と同様に還元反応を行い、標記化合物フリー体を白色泡状物として得た。

(82b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩

実施例(82a)で得られた泡状物を酢酸エチル 3 ml に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 1 ml を加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物を n-ヘキサン中に懸濁して濾取し、845 mg の標記化合物を得た。

融点: 185-187°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.70(3H, d, J=6.5Hz), 3.03-3.16(1H, m), 3.25-3.46(1H, m), 3.76(3H, s), 4.25 and 4.27(total 1H, each br. s), 4.94(1H, dd, J=4.3, 9.6Hz), 6.96 and 6.98(total 1H, each br. s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.16-7.79(10H, m)。

### 実施例 83

5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号 2-504)

(83a) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 1 g と 1-(3-クロロフェニル)エチルアミン 902 mg、トリエチルアミン 4.03 ml および四塩化チタン 0.77 ml を用いて実施例(81a)と同様に反応を行いイミン化合物を得た。

得られたイミン化合物と水素化シアノ化ホウ素ナトリウム 729 mg および酢酸 0.25 ml を用いて実施例(81a)と同様に還元反応を行い、標記化合物フリー体を白色泡状物とし



て得た。

(83b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(83a)で得られた泡状物を酢酸エチル3mlに溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液1mlを加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物をn-ヘキサン中に懸濁して濾取し、775mgの標記化合物を得た。

融点: 166-168°C

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-1.74(3H, m), 3.04-3.17(1H, m), 3.24-3.46(1H, m), 3.74 and 3.76(total 3H, each s), 4.12-4.18(1H, m), 4.91-4.97(1H, m), 5.10-5.18(1H, m), 6.91-7.04(2H, m), 7.16-7.72(10H, m)。

#### 実施例84

5-[3-((4-メトキシフェニル)-(3-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩(例示化合物番号2-264)

(84a) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(3-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン1gと3-フルオロベンジルアミン750mg、トリエチルアミン4.03mlおよび四塩化チタン0.77mlを用いて実施例(81a)と同様に反応を行い、イミン化合物を得た。

得られたイミン化合物と水素化シアノ化ホウ素ナトリウム729mgおよび酢酸0.25mlを用いて実施例(81a)と同様に還元反応を行い、標記化合物フリー体を白色泡状物として得た。

(84b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(3-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(84a)で得られた泡状物を酢酸エチル2mlに溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液0.5mlを加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物をエーテル中に懸濁して濾取し、

479 mg の標記化合物を得た。

融点：212-215°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.09-3.19(1H, m), 3.38-3.47(1H, m), 3.76(3H, s), 4.01-4.09(2H, m), 4.94(1H, dd, J=4.0, 9.6Hz), 5.44-5.51(1H, m), 6.99(2H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 7.19-7.62(10H, m)。

#### 実施例 85

5-[3-((4-メトキシフェニル)-(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-2692)

(85a) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1 g とシクロヘキシルメチルアミン 657 mg、トリエチルアミン 4.03 ml および四塩化チタン 0.77 ml を用いて実施例 (81a) と同様に反応を行い、イミン化合物を得た。

得られたイミン化合物と水素化シアノ化ホウ素ナトリウム 729 mg および酢酸 0.25 ml を用いて実施例 (81a) と同様に還元反応を行い、標記化合物フリー体を白色泡状物として得た。

(85b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例 (85a) で得られた泡状物を酢酸エチル 3 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 1 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を n-ヘキサン中に懸濁して濾取し、467 mg の標記化合物を得た。

融点：210-212°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.83-0.92(2H, m), 1.05-1.23(3H, m), 1.57-1.82(6H, m), 2.61-2.72(2H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.36-3.45(1H, m), 3.75(3H, s), 4.93-4.96(1H, m), 5.48(1H, br. s), 6.98(2H, dd, J=2.5, 9.9Hz), 7.24(1H, t, J=6.2Hz), 7.38(1H, t,

J=7.7Hz), 7.53-7.63(4H, m)。

#### 実施例 86

5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-アダマンタンメチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号 2-2693)

(86a) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-アダマンタンメチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 1g と 1-アダマンタンメチルアミン 960mg、トリエチルアミン 4.03ml および四塩化チタン 0.77ml を用いて実施例 (81a) と同様に反応を行って、イミン化合物を得た。

得られたイミン化合物、水素化シアノ化ホウ素ナトリウム 729mg および酢酸 0.25ml を用いて実施例 (81a) と同様に還元反応を行い、標記化合物フリー体を白色泡状物として得た。

(86b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-アダマンタンメチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例 (86a) で得られた泡状物を酢酸エチル 3ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 1ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を n-ヘキサン中に懸濁して濾取し、1.08g の標記化合物を得た。

融点: 167-169°C (分解)

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.55-1.71(12H, m), 1.99(3H, br. s), 2.55-2.56(2H, m), 3.04-3.17(1H, m), 3.34-3.46(1H, m), 3.75(3H, s), 4.94-4.98(1H, m), 5.43-5.46(1H, m), 6.98(2H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.25(1H, t, J=7.0Hz), 7.39(1H, t, J=7.7Hz), 7.58-7.68(4H, m)。

#### 実施例 87

5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)メ

チル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩酸塩 (例示化合物番号2-691)

(87a) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[3-(4-メトキシベンゾイル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン1gと1-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチルアミン1.12g、トリエチルアミン4.03mlおよび四塩化チタン0.77mlを用いて実施例(81a)と同様に反応を行い、イミン化合物を得た。得られたイミン化合物と水素化シアノ化ホウ素ナトリウム729mgおよび酢酸0.25mlを用いて実施例(81a)と同様に還元反応を行い、標記化合物フリー体を白色泡状物として得た。

(87b) 5-[3-((4-メトキシフェニル)-(1-(3, 5-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン 塩酸塩

実施例(87a)で得られた泡状物を酢酸エチル3mlに溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液1mlを加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物をn-ヘキサン中に懸濁して濾取し、451mgの標記化合物を得た。

融点: 210-212°C

NMR スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.66(3H, d, J=8.4Hz), 3.03-3.12(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.76(3H, s), 4.17-4.18(1H, m), 4.92-4.97(1H, m), 5.20 and 5.24(total 1H, each br. s), 6.93-7.03(2H, m), 7.12-7.40(5H, m), 7.51-7.71(4H, m)。

#### 試験例1

Caco-2細胞を用いた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害活性の測定

本試験例における回腸型胆汁酸トランスポーター阻害活性の測定は、

[J. Biol. Chem., 269, 1340-1347(1994)]に記載されているWongらの方法に準じて行われた。

即ち、胆汁酸トランスポーターの発現細胞として[Am. J. Physiol., 264, G1118-G1125(1993)]に記載されているCaco-2細胞を用いた。

コラゲンコートした96ウェル培養プレート（商品名：ビュープレート、パッカード社製）の各ウェルに $4 \times 10^4$  / ml の C a c o - 2 細胞を  $200 \mu$  l ずつまいた後、15日間以上培地を適宜交換して培養した。本培養系に検体（実施例1、11および15の化合物）を添加した後、 $0.1 \mu$  Ci の放射性タウロコール酸（[ $^3$ H] - taurocholic acid : N E N 社製）を加え、5%  $\text{CO}_2$  の存在下  $37^\circ\text{C}$  で1時間インキュベートし、放射性タウロコール酸を回腸型胆汁酸トランスポーターによって C a c o - 2 細胞に取り込ませた。C a c o - 2 細胞を、氷冷した0.2%牛血清アルブミン（bovine serum albumin）、1 mM タウロコール酸（cold）を含む P B S（phosphate buffered saline）で5回洗浄した後一晩放置し乾燥させた。96ウェル培養プレートの各ウェルに  $250 \mu$  l ずつ液体シンチレーションカクテル（商品名：Microscint20、パッカード社製）を加え、液体シンチレーションカウンターの一種であるトップカウント（パッカード社製）により、放射活性を測定した。試験化合物を用いずに求めたコントロールの放射活性と一定濃度の試験化合物を用いた時の放射活性から阻害率（%）を求め、回腸型胆汁酸トランスポーター活性を50%阻害する試験化合物の濃度を調べた。その結果、本発明の化合物は優れた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害活性を示した。

【表4】

実施例化合物番号	I C <sub>50</sub> (ug/ml)
2 (異性体B)	0.59

## 試験例2

ハムスター反転腸管リング（hamster everted ileal rings）を用いた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害活性の測定

本試験例における回腸型胆汁酸トランスポーター阻害活性の測定は、

[Pharm. Res., 12, 693-699(1995)] に記載されている S t e w a r t らの方法に準じて行わ

れた。

即ち、回腸型胆汁酸トランスポーターの材料としてハムスター反転腸管リングを用いた。5～7週令のシリアン系雄性ハムスターをエーテルにより麻酔し、回腸部分を盲端部より約10cm摘出し反転させた後、氷冷リング緩衝液中で盲端部より順に5mmずつカットし15個のラット反転腸管リングを得た。回腸の部位による胆汁酸トランスポーターの発現量の違いを是正するため、リングを回腸の上下により適当に選び出し、3個で1群として計5群のグループとした。各リングを1mlの放射性タウロコール酸溶液中、37℃で3分間、90rpmの速度で振盪しながら、回腸型胆汁酸トランスポーターによりリングに放射性タウロコール酸を取り込ませた。放射性タウロコール酸溶液の組成は、1.0μCi放射性タウロコール酸、0.037mMタウロコール酸(cold)、適当濃度の各種検体およびリング緩衝液から成る。リングをリング緩衝液により3回洗浄した後、湿重量を測定し、バイアル瓶に入れ、組織溶解剤NCS-11(AMERSHAM社製)を0.5ml添加し、50℃で一晩放置して完全に溶解させた。2.5mlの液体シンチレーションカクテルを添加し、液体シンチレーションカウンター(scintillation counter)で放射活性を測定した。

回腸型胆汁酸トランスポーター活性は、各放射活性を湿重量で補正し、dpm/mg(1mg当たりの放射活性)で表した後、各群の平均値をその活性とし、試験化合物の濃度を100μg/mlとした時の回腸型胆汁酸トランスポーター活性の阻害率を求めた。その結果、本発明の化合物は、優れた回腸型胆汁酸トランスポーター阻害活性を示した。

【表5】

実施例化合物番号	阻害率 (%)
2 (異性体B)	61.87

製剤例1

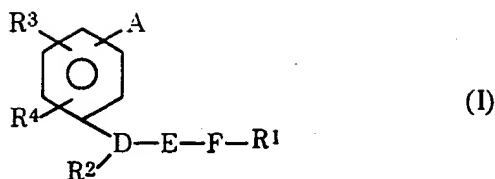
350

## 錠剤

実施例 2 の化合物	10	mg
乳糖	68.5	
結晶セルロース	20	
カルボキシメチルスターチ ナトリウム	5	
軽質無水ケイ酸	0.5	
ステアリン酸 マグネシウム	1	
	<hr/>	
	105	mg

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



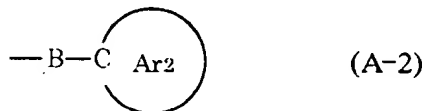
[式中、

$R^1$  は、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基を示し、

$R^2$  は、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基を示し、

$R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群 a から選択される基を示し、

A は、下記式 (A-1) 又は (A-2)



(式中、B は、単結合又は  $C_1-C_6$ アルキレン基を示し、

環  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  は、オキソ又はチオオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基を示す。) を有



する基を示し、

Dは、CHを有する基又は窒素原子を示し、

Eは、酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ を有する基又は $-NHCO-$ を有する基を示し、

Fは、単結合又は $C_1-C_6$ アルキレン基を示す。

但し、Aが式(A-2)を有する基を示し、Eが、硫黄原子、 $-NH-$ を有する基又は $-NHCO-$ を有する基を示す時、

Bは、単結合又はメチレン基を示し、

Aが式(A-2)を有する基を示し、Eが、酸素原子を示す時、

Bはメチレン基を示す。]

を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

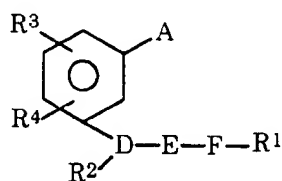
<置換基群 a>

ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロアルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基及びジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基

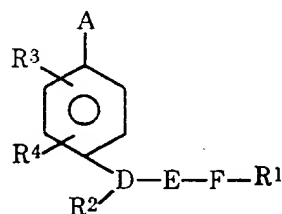
<置換基群 b>

ヒドロキシ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$ アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で1乃至3個置換された、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ及び $C_6-C_{10}$ アリールチオ基。

2. 請求項1において、一般式(Ia)又は(Ib)



(Ia)



(Ib)

11. 請求項10において、Bが、メチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

12. 請求項10において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

13. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において環 $A_{r_2}$ が、オキソ又はチオオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

14. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において、環 $A_{r_2}$ が、チアゾリジン-2,4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2,4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1,2,4]オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1,2,4]チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1,2,4]チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1,3,4]オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1,2,4]トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1,2,4]トリアゾール-3-チオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

15. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において、環 $A_{r_2}$ が、チアゾリジン-2,4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

16. 請求項10乃至12より選択されるいずれか1項において、環 $A_{r_2}$ が、チアゾリジン-2,4-ジオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はそ

の他の誘導体。

17. 請求項1乃至16より選択されるいずれか1項において、Dが、CHを有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

18. 請求項1乃至16より選択されるいずれか1項において、Dが、窒素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

19. 請求項1乃至18より選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ 又は $-NHCO-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

20. 請求項1乃至18より選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

21. 請求項1乃至20より選択されるいずれか1項において、Fが、 $C_1-C_4$ アルキレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

22. 請求項1乃至20より選択されるいずれか1項において、Fが、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

23. 請求項1乃至20より選択されるいずれか1項において、Fが、メチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

24. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 $R^1$ が、 $C_5-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置

換された  $C_5-C_6$  シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

25. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_5-C_6$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

26. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、シクロヘキシル基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

27. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

28. 請求項 1 乃至 23 より選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、置換基群 a、並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$  アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_5-C_{10}$  アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基

である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

29. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロアルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ基及び $C_6-C_{10}$ アリールチオ基から成る群から選択される基である。）、5乃至6員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

30. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ニトロ基、及び $C_6-C_{10}$ アリール基から成る群から選択される基である。）、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

31. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 $R^1$  が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-ビフェニル、チエニル又はピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

32. 請求項1乃至23より選択されるいずれか1項において、 $R^1$  が、フェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル

ル、1-ナフチル、2-チエニル又は4-ピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

33. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、 $C_5-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

34. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、シクロヘキシル基、5乃至6員芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から成る群から選択された基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

35. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基、又は、1個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

36. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、2-チエニル基、4-ピリジル基、又は、1個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

37. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、フェニル基、又は、1個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

38. 請求項1乃至32より選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は4-メトキシフェニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

39. 請求項1乃至38より選択されるいずれか1項において、 $R^3$  及び $R^4$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、アミノ基又はジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

40. 請求項1乃至38より選択されるいずれか1項において、 $R^3$  及び $R^4$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルコキシ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

41. 請求項1乃至38より選択されるいずれか1項において、 $R^3$  及び $R^4$  が、水素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

42. 請求項1において、下記より選択されるいずれか1つの化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メ

チル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メ

チル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェ

ニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキ

シフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((-1- (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チア

ゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル)

ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-フルオロフェニル) メチル)

ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル)

ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- (フェニル- (1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジル] チアゾリジン-

2, 4-ジオン、

5- [3- ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリ

ジン-2, 4-ジオン

5- [3- ((1- (3-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル)

メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル)

メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メ

チル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メ



チル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-ジオン、

5- [3- ((1- (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

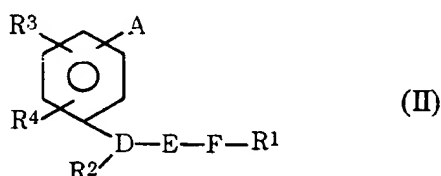
5- [3- ((1-フェニルエチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

及び

5- [3- ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン。

43. 請求項1乃至42から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。

44. 一般式(II)を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。



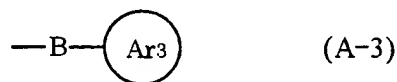
[式中、

$R^1$  は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された複素環基を示し、

$R^2$  は、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基を示し、

$R^3$  及び  $R^4$  は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群 a から選択される基を示し、

A は、下記式 (A-1) 又は (A-3)



(式中、B は、単結合又は  $C_1-C_6$  アルキレン基を示し、環  $\text{Ar}_1$  及び  $\text{Ar}_3$  は、オキソ又はチオキソで 1 乃至 2 個置換された複素環基を示す。) を有する基を示し、

D は、CH を有する基又は窒素原子を示し、

E は、酸素原子、硫黄原子、 $\text{—NH—}$  を有する基又は  $\text{—NHCO—}$  を有する基を示し、

F は、単結合又は  $C_1-C_6$  アルキレン基を示す。]

<置換基群 a>

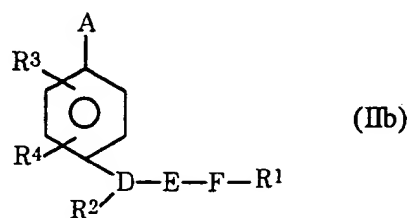
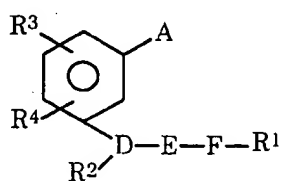
ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロアルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基及びジ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基

<置換基群 b>

ヒドロキシ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-

$C_1-C_6$  アルキルカルバモイル基、ジ- $C_1-C_6$  アルキルカルバモイル基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$  アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_6-C_{10}$  アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$  アラルキルオキシ及び  $C_6-C_{10}$  アリールチオ基。

45. 請求項 44 において、一般式 (IIa) 又は (IIb) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。



46. 請求項 45 において、一般式 (IIa) を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

47. 請求項 44 乃至 46 から選択されるいずれか 1 項において、A が、式 (A-1) を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

48. 請求項 47 において、B が、単結合又は  $C_1-C_2$  アルキル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

49. 請求項47において、Bが、単結合又はメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

50. 請求項47において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

51. 請求項47において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル又は2-チオキノチアゾリジン-4-オン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

52. 請求項47において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

53. 請求項44乃至46から選択されるいずれか1項において、Aが、式(A-3)を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

54. 請求項53において、Bが、 $C_1-C_6$ アルキレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

55. 請求項53において、Bが、 $C_1-C_2$ アルキレン基である化合物、その薬理上許容され

る塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

56. 請求項53において、Bが、メチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

57. 請求項53において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

58. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環A<sub>R3</sub>が、オキソ又はチオキソで1乃至2個置換された、少なくとも1個の窒素原子を含有する5員複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

59. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環A<sub>R3</sub>が、2, 4-ジオキソチアゾリジニル、2, 4-ジチオキソチアゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジニル、2, 4-ジオキソオキサゾリジニル、2, 4-ジチオキソオキサゾリジニル、4-オキソ-2-チオキソオキサゾリジニル、5-オキソ[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル、5-チオキソ[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル、5-オキソ[1, 2, 4]チアジアゾリジニル、5-チオキソ[1, 2, 4]チアジアゾリジニル、2-オキソ[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、2-チオキソ[1, 3, 4]オキサジアゾリジニル、3-オキソ[1, 2, 4]トリアゾリジニル又は3-チオキソ[1, 2, 4]トリアゾリジニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

60. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar<sub>3</sub>が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル、オキサゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル、2-チオキソオキサゾリジン-4-オン-5-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-オン-3-イル、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-チオン-3-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-チオン-5-イル、[1, 2, 4] トリアゾール-3-オン-5-イル又は[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

61. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar<sub>3</sub>が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

62. 請求項53乃至57から選択されるいずれか1項において、環Ar<sub>3</sub>が、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

63. 請求項44乃至62から選択されるいずれか1項において、Dが、CHを有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

64. 請求項44乃至62から選択されるいずれか1項において、Dが、窒素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

65. 請求項44乃至64から選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ 又は $-NHCO-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

66. 請求項44乃至64から選択されるいずれか1項において、Eが、 $-NH-$ を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

67. 請求項44乃至66から選択されるいずれか1項において、Fが、 $C_1-C_4$ アルキレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

68. 請求項44乃至66から選択されるいずれか1項において、Fが、メチレン、メチルメチレン又はエチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

69. 請求項44乃至66から選択されるいずれか1項において、Fが、メチルメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

70. 請求項44乃至69から選択されるいずれか1項において、 $R^1$ が、 $C_5-C_6$ シクロア

ルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_5-C_6$  シクロアルキル基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 5 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 1. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_5-C_6$  シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$  アリール基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 2. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、シクロヘキシル基、複素環基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、又は、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 3. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、置換基群 a 及び b から選択される基で 1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

7 4. 請求項 4 4 乃至 6 9 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、1 乃至 3 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、同一又は異なって、置換基群 a、



並びに、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ基、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ基、 $C_6-C_{10}$ アリールチオ基、並びに、置換基群 a から選択される基で 1 乃至 3 個置換された、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ、 $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ及び $C_6-C_{10}$ アリールチオ基から成る群から選択される基である。)、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

75. 請求項 44 乃至 69 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、1 乃至 3 個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、同一又は異なって、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロアルキル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ニトロ基、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、 $C_6-C_{10}$ アリールオキシ基及び $C_6-C_{10}$ アリールチオ基から成る群から選択される基である。)、5 乃至 6 員芳香族複素環基、又は、ベンゼン環と縮合した 5 乃至 6 員芳香族複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

76. 請求項 44 乃至 69 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^1$  が、 $C_6-C_{10}$ アリール基、1 乃至 3 個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、同一又は異なって、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、ニトロ基、及び $C_6-C_{10}$ アリール基から成る群から選択される基である。）、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、又は、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

77. 請求項44乃至69から選択されるいずれか1項において、 $R^1$  が、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-ビフェニル、チエニル又はピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

78. 請求項44乃至69から選択されるいずれか1項において、 $R^1$  が、フェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、1-ナフチル、2-チエニル又は4-ピリジル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

79. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、 $C_5-C_6$ シクロアルキル基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された複素環基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

80. 請求項44乃至78から選択されるいずれか1項において、 $R^2$  が、シクロヘキシル基、5乃至6員芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合した5乃至6員芳香族複素環基、 $C_6-C_{10}$ アリール基、又は、1乃至3個置換された $C_6-C_{10}$ アリール基（該置換基は、同一又は異なって、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基及び $C_1-C_6$ アルコキシ基から成る群から選択された基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成

分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

8 1. 請求項 4 4 乃至 7 8 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^2$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンゼン環と縮合した、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル若しくはピリジル基、又は、1 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基又は  $C_1-C_6$  アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

8 2. 請求項 4 4 乃至 7 8 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^2$  が、 $C_6-C_{10}$  アリール基、2-チエニル基、4-ピリジル基、又は、1 個置換された  $C_6-C_{10}$  アリール基（該置換基は、ハロゲン原子又は  $C_1-C_6$  アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

8 3. 請求項 4 4 乃至 7 8 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^2$  が、フェニル基、又は、1 個置換されたフェニル基（該置換基は、ハロゲン原子又は  $C_1-C_6$  アルコキシ基である。）である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

8 4. 請求項 4 4 乃至 7 8 から選択されるいずれか 1 項において、 $R^2$  が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル又は 4-メトキシフェニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

85. 請求項44乃至84から選択されるいずれか1項において、 $R^3$  及び $R^4$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、アミノ基又はジ- $C_1-C_6$  アルキルアミノ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

86. 請求項44乃至84から選択されるいずれか1項において、 $R^3$  及び $R^4$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$  アルコキシ基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

87. 請求項44乃至84から選択されるいずれか1項において、 $R^3$  及び $R^4$  が、水素原子である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

88. 請求項44において、下記より選択されるいずれか1つの化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体を有効成分として含有する回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物。

5-[3-((1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5-[3-((1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5-[3-((1-(3-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5-[3-((1-(4-クロロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェニル)メチル)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

5-[3-((1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチルアミノ)-(4-メトキシフェ

ニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-フルオロフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((1- (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- (フェニル- (1-フェニルエチルアミノ) メチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5- [3- ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

5- [3- ((1- (3-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-フルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (4-クロロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((1- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] -2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5- [3- ((2- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピオニルアミノ) - (4-メトキ

シフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5 - [3 - ((1 - (1-ナフチル) エチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-ジオン、

5 - [3 - ((1 - (2-チエニル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5 - [3 - ((1 - (4-ピリジル) エチルアミノ) - (4-メトキシフェニル) メチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

5 - [3 - ((1-フェニルエチルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン、

及び

5 - [3 - ((2-フェニルプロピオニルアミノ) - フェニルメチル) ベンジル] - 2-チオキソチアゾリジン-4-オン。

89. 高脂血症の予防又は治療のための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

90. 動脈硬化症の予防又は治療のための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

91. 回腸型胆汁酸トランスポーターを阻害するための医薬組成物を製造するための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体の使用。

92. 高脂血症の治療又は予防のための医薬組成物を製造するための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体の使用。

93. 動脈硬化症の治療又は予防のための医薬組成物を製造するための、請求項44乃至88から選択されるいずれか1項に記載の置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06966

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	WO, 98/56757, A1 (Sankyo Company, Limited), 17 December, 1998 (17.12.98) & AU, 9875521, A & JP, 11-060548, A	1-93
A	JP, 10-072371, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 17 March, 1998 (17.03.98)	1-93

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 March, 2000 (03.03.00)

Date of mailing of the international search report  
21 March, 2000 (21.03.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06966

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

There have been publicly known compounds having a benzene ring and showing an effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter (see Japanese Patent Laid-Open No. 10-72371).

Thus, the structure (i.e., the benzene ring moiety) common to the compounds of the formula (I) showing the effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter cannot be considered as a technical feature clearly showing contribution to the prior art (a special technical feature).

Therefore, it is impossible to describe a group of compounds having a benzene ring and showing the effect of inhibiting ileoileal bile acid transporter in claims of a single international application.

Such being the case, there are two groups of inventions each having a special technical feature (the compounds of the formula (I) wherein D is CH and those wherein D is N).

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D261/12, C07D263/44, C07D271/06, C07D271/10, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D249/12, C07D277/34, C07D277/36, C07D285/08, A61K31/421, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/427, A61K31/4196, A61K31/426, A61K31/433, A61P9/10, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PY	WO, 98/56757, A1 (Sankyo Company, Limited) 17. 12月. 1998 (17. 12. 98) & AU, 9875521, A & JP, 11-060548, A	1-93
A	JP, 10-072371, A (三共株式会社) 17. 3月. 1998 (17. 3. 98)	1-93

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 03. 00

国際調査報告の発送日

21.03.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

印

4P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を示し、ベンゼン環を有する化合物は公知である(特開平10-72371号公報参照)。

とすれば、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を示す式(I)の化合物の共通構造、すなわちベンゼン環部分を、先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴(特別な技術的特徴)と言うことはできない。

したがって、回腸型胆汁酸トランスポーター阻害作用を示し、ベンゼン環を有する一群の化合物発明を一の国際出願の請求の範囲に記載することはできない。

つまり、特別な技術的特徴を有する一群の発明(DがCHであるものと、DがNである式(I)の化合物)が二つある。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

を有する置換ベンジルアミン類、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

3. 請求項2において、一般式(I a)を有する化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

4. 請求項1乃至3より選択されるいずれか1項において、Aが、式(A-1)を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

5. 請求項4において、Bが、単結合又は $C_1-C_2$ アルキル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

6. 請求項4において、Bが、単結合又はメチレン基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

7. 請求項4において、Bが、単結合である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

8. 請求項4において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル又は2-チオキソチアゾリジン-4-オン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

9. 請求項4において、Aが、チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデニル基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。

10. 請求項1乃至3より選択されるいずれか1項において、Aが、式(A-2)を有する基である化合物、その薬理上許容される塩、そのエステル又はその他の誘導体。